



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA
DO PORTO

Tiago José Teixeira Alves

**Atividade Física e Qualidade de Vida em Sobreviventes de
Cancro Colorretal**

Trabalho realizado sob:

Orientação: Prof.^a Doutora Sandra Marlene Ribeiro de Abreu

Coorientação: Prof.^a Doutora Luísa Maria da Cruz Soares Miranda

Setembro, 2021



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA
DO PORTO

Tiago José Teixeira Alves

Atividade Física e Qualidade de Vida em Sobreviventes de Cancro Colorretal

Dissertação de Mestrado em Exercício Físico e Saúde

Trabalho realizado sob orientação da Prof.^a Doutora Sandra Marlene Ribeiro de Abreu e coorientação da Prof.^a Doutora Luísa Maria da Cruz Soares Miranda

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona do Porto no dia 28/09/2021, perante o júri seguinte:

Presidente: Prof.^a. Doutora Inês Sofia Marques Aleixo (Professora Auxiliar da Universidade do Porto);

Arguente: Prof.^a. Doutora Cristine Schmidt (Investigadora, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto);

Orientadora: Prof.^a Doutora Sandra Marlene Ribeiro de Abreu (Professora Associada da Lusófona do Porto).

Setembro 2021

É autorizada a reprodução integral desta dissertação apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Agradecimentos

Para a realização da presente dissertação contou com o importante apoio dos Docentes que fizeram parte integral no meu percurso académico ao longo destes 2 anos, nomeadamente da Professora Cristine Schmidt, pela partilha de conhecimento nas suas aulas de Exercício Físico no Cancro que revelou ter um papel importante na decisão final do tema associado ao cancro.

Um agradecimento especial à orientadora Professora Sandra Abreu pela sua orientação, revisão, críticas, correção e pelo seu enorme contributo para o tratamento estatístico dos dados.

Agradeço à Doutora Luísa Soares Miranda pela sua disponibilidade, orientação, revisão e correção de toda a dissertação.

Agradeço aos meus pais, irmão e namorada pela presença, auxílio e paciência até à fase final desta etapa, pois sem eles isto não seria possível.

Agradeço aos meus avós pela oportunidade que me proporcionaram em continuar os estudos e realizar um sonho de criança.

Agradeço à Lina e ao Quim, pelos conselhos, pelo apoio, confiança e presença em todas as fases decisivas da minha vida.

Agradeço a todos os meus amigos, que me acompanharam neste trajeto académico, trajeto profissional e pessoal, a todos eles sem exceção agradeço o seu contributo.

Resumo

Introdução: O cancro é uma das principais causas de mortalidade no mundo, sendo o cancro colorretal um dos cinco cancros com maior incidência a nível mundial. O aumento do número de casos por esta patologia deve-se não apenas ao envelhecimento da população, mas também ao aumento da frequência dos fatores de risco. O cancro produz nos pacientes efeitos negativos na qualidade de vida. A prática de atividade física em doentes com cancro tem sido associada a uma melhoria na qualidade de vida. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo verificar a associação da atividade física com qualidade de vida, em pacientes sobreviventes de cancro colorretal. **Metodologia:** Este estudo transversal utilizou dados de uma coorte prospetiva em sobreviventes de cancro colorretal seis meses após a cirurgia (CASUS Study), com idades ≥ 18 anos. Os dados foram recolhidos em 2014 em 60 pacientes (63,3 % homens). A qualidade de vida foi avaliada através do questionário EORTC-QLQ-C30 e a atividade física através do acelerómetro. **Resultados:** Como principais resultados deste estudo, destaca-se que, o tempo em atividade física ligeira e moderada a vigorosa, apresentam associações positivas significativas, entre os diferentes níveis de atividade e a qualidade de vida (na subescala funcional e na subescala geral de saúde). Neste estudo, também se verificou associações negativas entre a atividade física e a subescala de sintomas (fadiga e dor). **Conclusão:** A realização de atividade física ligeira e moderada a vigorosa possui benefícios na qualidade de vida em sobreviventes de cancro colorretal.

Palavras-chave: Cancro colorretal, Qualidade de vida, Atividade Física, Sobreviventes de cancro

Abstract

Introduction: Cancer is one of the leading causes of mortality in the world, with colorectal cancer being one of the five cancers with the highest incidence worldwide. The increase in the number of cases due to this pathology is due not only to the aging of the population, but also to the increase in the frequency of risk factors. Cancer has negative effects on patients' quality of life. The practice of physical activity in cancer patients has been associated with an improvement in quality of life. **Objective:** This study aimed to verify the association of physical activity with quality of life in colorectal cancer survivors. **Methodology:** This cross-sectional study used data from a prospective cohort of colorectal cancer survivors six months after surgery (CASUS Study) aged ≥ 18 years. Data were collected in 2014 on 60 patients (63.3% men). Quality of life was assessed using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire and physical activity using the accelerometer. **Results:** As the main results of this study, it is noteworthy that time in light and moderate to vigorous physical activity have positive associations between different levels of activity and quality of life (in the functional subscale and in the general health subscale). In this study, negative associations were also found between physical activity and the symptoms subscale (fatigue and pain). **Conclusion:** The performance of light and moderate to vigorous physical activity has benefits in the quality of life in colorectal cancer survivors.

Keyword: Colorectal cancer, Quality of life, Physical activity, Cancer survivors

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Lista de abreviaturas	ix
Índice de figuras.....	xi
1. Introdução	15
1.1. Cancro.....	15
1.1.1. Definição e conceitos.....	15
1.1.2. Carcinogénese	17
1.1.3. Epidemiologia.....	19
1.2. Cancro colorretal.....	20
1.2.1. Definição.....	20
1.2.2. Estadiamento.....	23
1.2.3. Tratamento	25
1.2.4. Epidemiologia cancro colorretal	28
1.2.5. Fatores de risco	30
1.3. Sobreviventes de cancro	34
1.3.1 Epidemiologia de sobreviventes de cancro.....	35
1.3.2. Qualidade de vida	36
1.3.3. Atividade física	38
2. Objetivos	44
3. Metodologia	45
3.1. Amostra.....	45
3.2. Instrumentos.....	45
3.2.1. Caraterísticas sociodemográficas e do tumor	45

3.2.2. Medidas antropométricas	46
3.2.3. Qualidade de vida	46
3.3. Procedimentos estatísticos	47
4. Resultados.....	48
5. Discussão.....	56
6. Conclusão.....	61
7. Referências Bibliográficas.....	62

Lista de abreviaturas

- 5-FU** – Fluorouracil
- ABL1** – *Tyrosine-protein kinase*
- ACSM** – *American College of Sports Medicine*
- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- AFL** – Atividade Física Ligeira
- AFM** – Atividade Física Moderada
- AFMV** – Atividade Física Moderada a Vigorosa
- AFV** – Atividade Física Vigorosa
- APC** – *Adenomatous Polyposis Coli*
- CAPOX** – Combinação de capecitabina e oxaliplatina
- CASUS** – *Cancer Survivor Study*
- CCR** – Cancro Colorretal
- DGS** – Direção-Geral da Saúde
- EORTC-QLQ-C30** – *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*
- ESMO** – *European Society for Medical Oncology*
- EUA** – Estados Unidos da América
- FOLFOX** – Combinação de oxaliplatina com 5-FU e ácido fólico
- IARC** – *International Agency for Research on Cancer*
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- INE** – Instituto Nacional de Estatística
- KRAS** – *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue*
- MET** – Equivalente metabólico
- MMR** – *Mismatch repair genes*
- MLH1** – *MutL homolog 1*
- MLH2** – *MutL homolog 2*
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PAF** – Polipose Adenomatosa Familiar
- QV** – Qualidade de Vida
- SMAD2** – *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2*
- SMAD4** – *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4*

TP 53 – *Tumor Protein p53*

VO₂máx – Consumo máximo de oxigénio

YMCA – *Youth Community & Sports Centre*

Índice de figuras

Figura 1 Fluxograma simplificado da base molecular do Cancro	18
Figura 2 Anatomia do sistema digestivo inferior.....	21
Figura 3 Sequência adenoma-carcinoma	23
Figura 4 Modelo molecular e alterações morfológicas na evolução do CCR.....	23

Índice de tabelas

Tabela 1 Caraterização da amostra total e por sexo.....	49
Tabela 2 Caraterização da Qualidade de Vida para a amostra total e por sexo	51
Tabela 3 Associação entre a atividade física (ligeira e moderada a vigorosa) e a Qualidade de Vida.....	53
Tabela 4 Associação entre a atividade física (moderada e vigorosa) e a Qualidade de Vida.	55

1. Introdução

1.1. Cancro

1.1.1. Definição e conceitos

A oncologia dedica-se ao estudo dos tumores ou neoplasias, definir neoplasia é um termo demasiado complexo, contudo o oncologista Willis, definiu que *“uma neoplasia é uma massa anormal de tecido, cujo crescimento excede e não é coordenado com a dos tecidos normais e persiste da mesma maneira excessiva após a cessação dos estímulos que provocaram a mudança”* (Jones et al., 2016; Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010; Willis, 1953). Os tumores podem ser caracterizados de acordo com a sua morfologia e evolução clínica, podendo existir dois tipos, os tumores benignos e os malignos (Kumar et al., 2010).

O tumor benigno verifica-se quando as suas características microscópicas e macroscópicas são inocentes, isto é, o tumor irá permanecer localizado e não se analisa um risco de se espalhar para outros locais, isto é, não se verifica a metástase (Matias et al., 2019). Este tumor pode ser removido através de uma cirurgia local para a sua remoção, o paciente na maioria dos casos sobrevive, fazendo a sua vida quase sem limitações (Kumar et al., 2010).

O tumor maligno ou cancro é caracterizado por um crescimento anormal do número de células, de forma descontrolada, excessiva e persistente (Kumar et al., 2010). Maligno verifica-se quando as suas características levam a uma lesão que pode invadir e destruir estruturas adjacentes, espalhando-se para locais distantes (metástases) para causar a morte (Shin et al., 2010). Nem todos os tumores de diagnóstico maligno são mortais, isto porque quando são descobertos precocemente e tratados com sucesso levam à sua total extinção (Kumar et al., 2010).

Ao longo da dissertação será abordado o tumor maligno, isto é, o cancro, portanto é importante perceber o porquê de um indivíduo ter cancro. O cancro forma-se a partir do crescimento anormal do tecido, quando se verificam alterações nos genes que controlam o crescimento e formação celular (Matias et al., 2019). No núcleo da célula animal, constituído por cromossomas que contêm o ácido desoxirribonucleico (ADN), é onde se verifica este fenómeno (Kumar et al., 2010). O ADN é responsável por toda a informação

genética, ou seja, é uma “memória química” que guarda e fornece instruções para a organização e funcionamento das células no organismo (Simon, 2016). É através desta “memória química” que os cromossomos transmitem informação de célula para célula, permitindo assim o funcionamento celular (Negrei et al., 2016). O cancro é caracterizado por comportamentos celulares anormais, que provocam alterações no ADN (Hanahan & Weinberg, 2011).

Nos últimos anos foram descobertos alguns genes, constituintes do ADN, que são associados ao cancro, como por exemplo, o *Tumor Protein p53* (TP 53), que é mutado em muitos tipos de cancro diferentes, ou o proto-oncogene *ABL1* (*Tyrosine-protein kinase*), que são afetados apenas em alguns tipos de cancro (Negrei et al., 2016). Cada um destes genes associados ao cancro possuem uma desregulação que contribui para a origem ou progressão da malignidade (Kumar et al., 2010). Os genes associados ao cancro estão associados a mudanças fisiológicas que determinam o fenótipo maligno tais como (Kumar et al., 2010):

- Os tumores têm a capacidade de crescer sem estímulos externos, consequência da ativação da oncogénese (explicado mais à frente);
- Resistentes aos sinais inibidores de crescimento, isto é, os tumores nem sempre respondem a moléculas que inibem o crescimento de células normais;
- Os tumores também podem ser resistentes à morte celular programada, como consequência da ativação de genes antiapoptóticos e inativação do gene p53;
- As células malignas possuem uma capacidade proliferativa ilimitada, evitando assim o envelhecimento celular e a catástrofe mitótica;
- Os tumores contêm angiogénese sustentada, isto é, o tumor tal como as células normais não conseguem evoluir nem crescer sem a formação de um suprimento vascular de forma a eliminar produtos residuais e trazer nutrientes e oxigénio;
- Os tumores têm uma grande capacidade de invadir e metastatizar, que são a causa da maioria das mortes por cancro;
- Defeitos presentes na reparação de ADN, ou seja, os tumores podem não ser capazes de reparar todos os danos provocados pelos agentes carcinógenos ou aqueles que se verificam ao longo do crescimento celular não regulado, levando a uma instabilidade genómica e a mutações nos proto-oncogénese e nos genes supressores do tumor.

1.1.2. Carcinogénese

O processo de formação de cancro é designado de oncogénese ou carcinogénese (Silva, Sousa, & Siqueira, 2017). Os efeitos de diferentes agentes carcinógenos ou cancerígenos são os principais responsáveis por este processo (Simon, 2016). Este processo, que pode durar anos, é constituído por três estágios: estágio de iniciação, estágio de promoção e um último, o estágio de progressão. No que se refere ao primeiro estágio, os agentes cancerígenos vão iniciar a sua atividade sobre os genes, onde está inserido o ADN, não sendo possível num diagnóstico detetar a existência de um tumor. O estágio de promoção é a fase na qual são sofridos os efeitos dos agentes cancerígenos, por exemplo, a alimentação e a exposição excessiva e prolongada a certas hormonas, que vão promover a transformação de células anormais. Por último, na fase de progressão é caracterizada pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Os genes que promovem o crescimento autónomo das células (das células cancerígenas) designa-se por oncogenes e as suas contrapartes celulares, isto é, as partes não mutadas são chamadas de proto-oncogenes (Kumar et al., 2010).

Os oncogenes têm a sua origem a partir da mutação dos proto-oncogenes e caracterizam-se pela sua capacidade de promover o crescimento celular, mesmo na ausência de sinais normais de promoção do crescimento (Simon, 2016). São constituídos por oncoproteínas, muito semelhantes aos produtos normais de proto-oncogenes, com exceção, que neste caso, as oncoproteínas são despromovidas de importantes elementos reguladores internos e a transformação de outras células não depende de fatores de crescimento ou de outros sinais externos (Negrei et al., 2016). Deste modo, o crescimento celular torna-se autónomo, livre de análise ou de pontos de verificação e da dependência de sinais externos (Kumar et al., 2010).

A função das oncoproteínas e o seu papel no cancro, cumpre uma série de etapas, sob condições fisiológicas, que caracterizam a proliferação celular normal (Kumar et al., 2010; Silva et al., 2017):

- A ligação de fator de crescimento ao seu recetor específico;
- A ativação do recetor do fator de crescimento (de forma transitória e limitada), vai ativar várias proteínas transdutoras de sinal (proteínas responsáveis pela conversão de um sinal noutra) no folheto interno da membrana plasmática;

- A transmissão do sinal transduzido é através do citosol para o núcleo, através de segundos mensageiros ou por um conjunto de moléculas de transdução de sinal;
- A indução e ativação de fatores reguladores que iniciam a transcrição do ADN;
- A entrada e progressão da célula no ciclo celular, finaliza o resultado de divisão celular;

Para finalizar, percebemos desta forma, quais as estratégias utilizadas pelas células cancerígenas, a fim de conseguir autossuficiência nos sinais de crescimento. Elas podem ser agrupadas com base no seu papel na transdução de sinal, mediadas pelo fator de crescimento e pela regulação do ciclo celular (Testa, Pelosi, & Castelli, 2018; Vieira et al., 2017).

De um modo geral e simplificado, para haver cancro há dano do ADN, por carcinógenos químicos (fatores químicos, como alimentação e tabaco), por radiação (fatores físicos) ou por vírus (fatores biológicos), ocorre a falha de reparação do ADN levando à mutação no genoma das células somáticas (Figura 1) (Kumar et al., 2010).

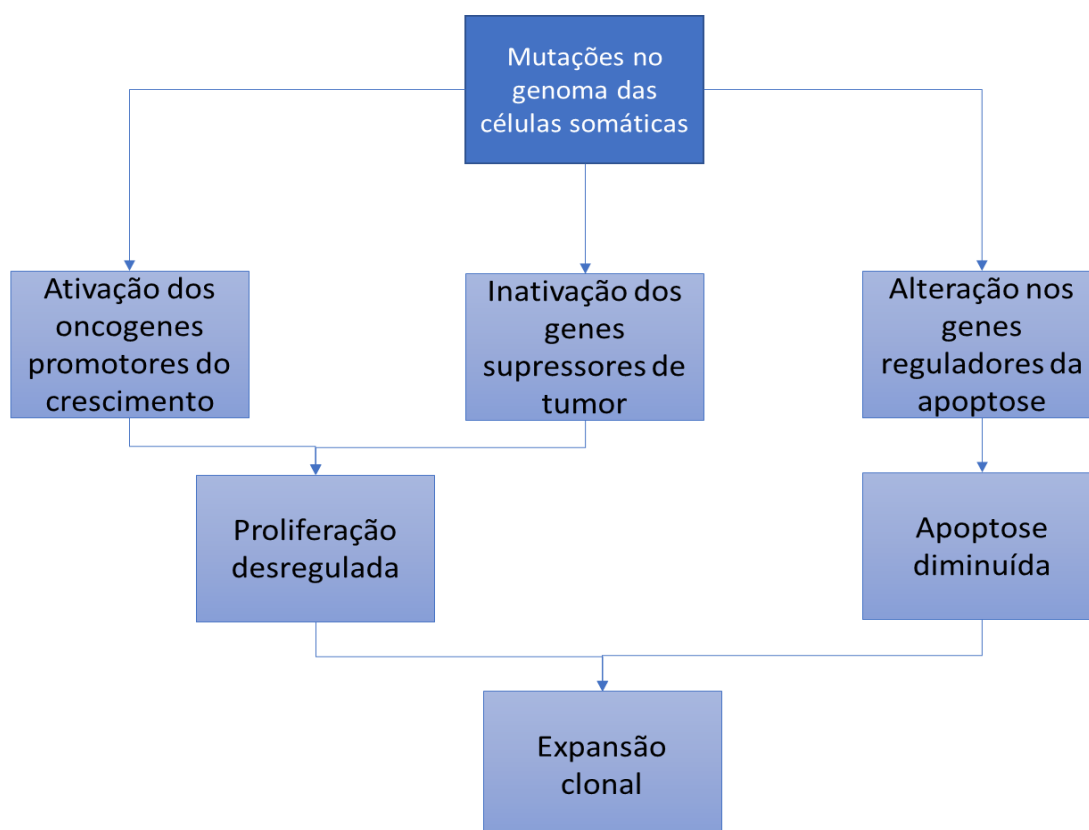


Figura 1 Fluxograma simplificado da base molecular do Cancro

Fluxograma retirado e adaptado do *Pathologic Basis of Disease 8th Edition* (Kumar et al., 2010)

As mutações das células somáticas podem ser herdadas: nos genes que afetam a reparação do ADN (ativação de oncogenes ou inativação dos supressores do tumor); ou nos genes que afetam a apoptose celular; a proliferação celular desregulada (por parte, da ativação dos oncogenes e inativação dos genes do tumor) e a diminuição da apoptose, originam a chamada expansão clonal, que com a presença de outras mutações, a angiogénese (processo de crescimento de novos vasos sanguíneos) e com diminuição da imunidade, leva à progressão do tumor, originando uma neoplasia maligna, seguido de invasão e metástase (Figura 1)(Kumar et al., 2010).

1.1.3. Epidemiologia

A incidência de cancro está a aumentar devido ao crescente envelhecimento da população em todo o mundo. Em 2012, 14 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com cancro (Jacques Ferlay et al., 2015). No presente ano, os números aumentaram, foram diagnosticados até ao fim de 2020, 19,2 milhões de novos casos de cancro (Siegel et al., 2020), existindo uma incidência superior para o sexo masculino, com 10 milhões de novos casos confirmados (Oliveira, Pereira, Aires, Lima, & Teixeira, 2019). Por outro lado, a prevalência a nível mundial é de 50,5 milhões casos de cancro (Bray et al., 2018).

Em 2020, os cancros com maiores taxas de incidência estimadas, a nível mundial, para ambos os sexos e todas as idades, foram o cancro da mama 2 261 419 (11,7%), o cancro do pulmão 2 206 771 (11,4%), o cancro colorretal (CCR) 1 931 590 (10%), o cancro da próstata 1 414 259 (7,3%), o cancro do estômago 1 089 103 (5,6%), e os restantes cancros 10 389 647 (53,9%) (J. Ferlay et al., 2019).

Todos os continentes são afetados por esta patologia, no entanto, com valores percentuais diferentes, isto é, os continentes como a Ásia, a Europa e a América são os mais afetados com uma percentagem, respetivamente, de 49,3%, 22,8% e 20,9%. Outros continentes como a África (5,7%) e a Oceânia (1,3%) apresentam valores de incidência mais baixos (J. Ferlay et al., 2019).

No que se refere à morte por cancro a nível mundial, que até data da publicação foram declaradas 9,9 milhões de vítimas por cancro, sendo referenciados cinco tipos de cancro mais mortíferos, que são o cancro do pulmão (1,7 milhões de óbitos), da mama (684 mil óbitos), do CCR (915 mil óbitos), do estômago (768 mil óbitos) e do fígado (830 mil

óbitos) (J. Ferlay et al., 2019; Siegel et al., 2020). Os continentes mais afetados são a Ásia com 5,8 milhões de mortes, a Europa com 1,9 milhões de mortes e a América com 1,4 milhões de mortes associados a todos tipos de cancro (J. Ferlay et al., 2019; Siegel et al., 2020).

Em território nacional, segundo os dados estatísticos publicados em 2018 pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), referem que até à data da publicação foram diagnosticados 48 531 casos de neoplasia (INE, 2018). Atualmente, os números são superiores, 60 467 novos casos de cancro (Globocan, 2020). Relativamente à incidência de cancro em Portugal, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) destaca que em primeiro lugar encontra-se o cancro CCR com 10,5 mil novos casos, o cancro da mama em segundo com 7 mil casos e em terceiro lugar o cancro da próstata com 6,7 mil novos casos (IARC, 2020). Segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), a nível nacional, os três tipos de cancro mais frequentes são o CCR, o cancro da mama e o cancro da próstata, havendo uma incidência superior para o sexo masculino (33,7 mil novos casos de cancro) (Direção Geral de Saúde, 2017; Globocan, 2020).

Relativamente à mortalidade, afirma-se 30 mil óbitos, sendo que o cancro do pulmão é o mais mortífero (4 797 óbitos), o CCR em segundo lugar (4 275 óbitos declarados), seguido da próstata (1 917 óbitos) e da mama (1 864 óbitos) (Direção Geral de Saúde, 2017; Globocan, 2020). Ao analisar a taxa de mortalidade portuguesa verifica-se que 25% dos óbitos em Portugal são causados por cancro (IARC, 2020; INE, 2018).

No que se refere à prevalência por cancro em Portugal (5 anos), o valor fixa-se nos 169 mil casos de cancro (IARC, 2020). Segundo alguns dados estatísticos publicados, a probabilidade de uma pessoa ao longo da vida contrair cancro é de 6%, ou seja, 1 em cada 20 pessoas poderá contrair um tumor maligno (Direção Geral de Saúde, 2017; Globocan, 2020; INE, 2018).

1.2. Cancro colorretal

1.2.1. Definição

O CCR num ponto de vista anatómico, tem a sua origem no intestino grosso, que pode afetar o cólon ou o reto (Marrucho, 2017). O intestino grosso faz parte do aparelho digestivo, participando na absorção de nutrientes e na eliminação das substâncias não-

digeríveis e restos metabólicos do corpo (Lynch, Van Roekel, & Vallance, 2016). Apesar de existir semelhanças entre os tumores do cólon e do reto, no que se refere à sua origem e desenvolvimento, a diferente localização pode influenciar diferenças, por exemplo, no tipo de tratamento necessário (ESMO, 2016).

O cólon mede cerca de metro e meio e é constituído por cinco partes: cólon ascendente, transverso, descendente, sigmoide e reto. O sigmoide é a parte que une o reto ao cólon, a parte que se une ao intestino delgado é o cego (Figura 2) (Seeley, Rod; VanPutte, Cinnamon; Regan, Jennifer; Russo, 2014). A estrutura do cólon contém na sua parede cinco camadas (do interior para o exterior: mucosa, submucosa, muscular, subserosa e serosa), a mucosa, que é a camada mais interna, ou seja, a camada que está em contacto com as fezes (Figura 2) (Roquete, 2016). A mucosa é constituída por três tipos de tecido: o epitelial, conjuntivo e muscular (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2016).

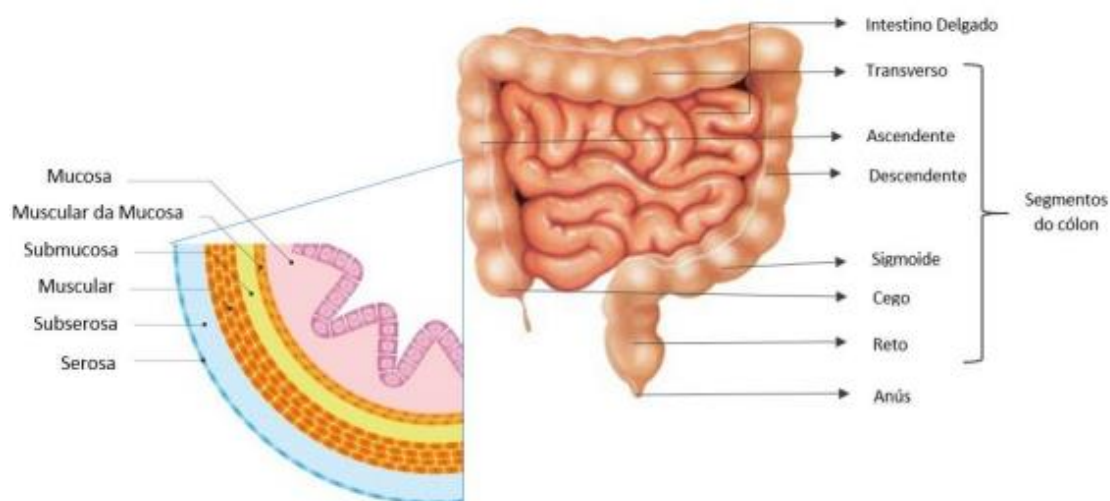


Figura 2 Anatomia do sistema digestivo inferior

Retirado de *Seeley's anatomy & physiology, 10th Edition* (Seeley, Rod; VanPutte, Cinnamon; Regan, Jennifer; Russo, 2014)

O cancro do cólon desenvolve-se ao longo das quatro partes que constituem anatomicamente o intestino grosso (cólon ascendente, descendente, transverso e sigmoide) e o cancro retal situa-se na parte final do intestino grosso, antes de chegar ao ânus (Figura 2) (Seeley, Rod; VanPutte, Cinnamon; Regan, Jennifer; Russo, 2014). Num ponto de vista clínico, o cancro do cólon subdivide-se em proximais/lado direito (surge no cólon ascendente e transverso) ou distal/lado esquerdo (desenvolve-se no cólon descendente e sigmoide). Quanto ao cancro retal surge até 15 cm do esfíncter anal (Oliveira et al., 2019).

O CCR é uma doença cuja progressão neoplásica é independente e distinta, que está associada à acumulação de alterações, como, anomalias cromossômicas, modificações epigenéticas e mutações genéticas, que afetam os genes de regulação da proliferação, diferenciação, e apoptose celular (Townsend, Beauchamp, Evers, & Mattox, 2016).

O desenvolvimento deste cancro verifica-se através da formação de pólipos sob a superfície do epitélio intestinal, com uma ligeira elevação da mucosa (Townsend et al., 2016). Inicialmente nas células epiteliais do intestino, as alterações genéticas originam uma hiperplasia da mucosa, que acaba por progredir para adenoma, que este numa fase inicial é de baixo grau de displasia, devido ao seu tamanho reduzido (Marley & Nan, 2016). Após o desenvolvimento destes adenomas, uma proporção pode evoluir para adenomas com displasia de alto grau, que depois de um clone maligno pode iniciar a sua evolução, invadindo a parede do intestino, como carcinoma (sequência adenoma-carcinoma) (Townsend et al., 2016).

As alterações genéticas, que são necessárias para a iniciação e progressão do tumor no CCR, envolvem um número significativo de genes, incluindo a inativação de genes tumorais, como o APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) e TP 53 e a ativação de oncogenes, como o KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue*) (Figura 3) (Ferreira, Belga Sara, & Matinho, 2012). A alteração do gene APC (responsável por regular o crescimento e apoptose celular) devido à degradação da β -catenina, entretanto, como APC está inativo, verifica-se a acumulação da β -catenina, normalmente de forma precoce e são analisados em 60-80% dos adenomas e carcinomas. As mutações no gene KRAS são observados em 40-50% dos adenomas e carcinomas, que se verificam durante os estádios iniciais de crescimento e progressão dos adenomas (Townsend et al., 2016). O gene TP 53, apresenta uma frequência de mutação de 40-60% dos tumores, surgindo numa fase mais tardia da evolução do carcinoma (Figura 3) (Townsend et al., 2016).

Outras alterações genéticas e epigenéticas podem-se verificar nesta sequência, nos genes de reparação do ADN, os *mismatch repair genes* (MMR), na hipermetilação do promotor gene *MutL homolog 1* (MLH1), frequente em 15% dos casos de tumor CCR esporádico e ainda nas mutações hereditárias em 2-4% dos casos nos genes MLH1 e *MutL homolog 2* (MLH2) no Síndrome de Lynch (Figura 3) (Testa et al., 2018). A perda cromossômica (18q) que contém os genes *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2* (SMAD2) e *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4* (SMAD4) é verificada em 60% dos casos de CCR (Figura 3) (Simon, 2016).



Figura 3 Sequência adenoma-carcinoma

Imagem retirada e adaptada da dissertação de mestrado em Medicina e Oncologia Molecular (Pina, 2013).

Por fim, o CCR é um tipo de cancro com um crescimento lento, que inicia o seu processo com o crescimento de tecido no revestimento interior do reto ou cólon, conhecido por pólipos (Simon, 2016). Aqui verifica-se a inativação do APC, podendo este processo ser acompanhado pelas alterações genéticas dos genes KRAS e TP53, verificando-se os adenomas com displasias celulares (Kumar et al., 2010). Os tumores apresentados noutros órgãos ocorrem quando se verifica a metastização do CCR, isto é, as células cancerígenas atravessam as cinco camadas do cólon, chegando aos vasos sanguíneos, que posteriormente, podem invadir outras células (carcinoma) (Figura 4) (Oliveira et al., 2019).

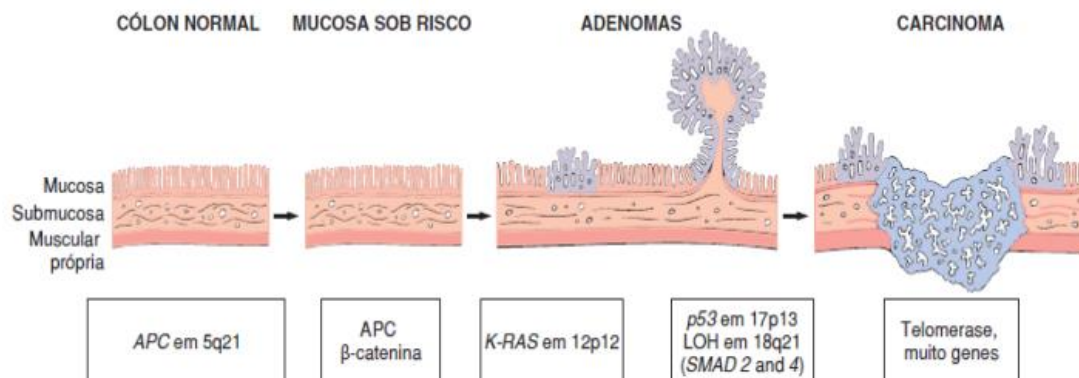


Figura 4 Modelo molecular e alterações morfológicas na evolução do CCR

Imagem retirada e adaptada do *Pathologic Basis of Disease 8th Edition* (Kumar et al., 2010)

1.2.2. Estadiamento

O estadiamento consiste em estadar qualquer tipo de cancro numa das várias fases de desenvolvimento (estádios). O objetivo principal desta caracterização da doença é definir o prognóstico e os tratamentos a serem implementados (Silva et al., 2017). De forma a se determinar qual o melhor tratamento a fazer em cada situação, é necessário verificar em que medida o cancro se espalhou pelo corpo e a distância a que se encontra

(Marley & Nan, 2016). Para isso, recorre-se do sistema de classificação clínica TNM, em que se analisa o grau de disseminação (Glynne-Jones et al., 2017):

- T – Corresponde ao tamanho e/ou extensão do tumor (Tumor primário):
 - TX – O tumor primário não pode ser avaliado;
 - T0 – Sem evidência de tumor primário;
 - Tis – Inclui células cancerosas confinadas na mucosa;
 - T1 – Tumor invade a submucosa;
 - T2 – Tumor invade a muscular;
 - T3 – Tumor invade a subserosa;
 - T4a – O tumor perfura peritônio visceral;
 - T4b – O tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas.
- N – Refere-se ao envolvimento dos gânglios linfáticos próximos:
 - NX – Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados;
 - N0 – Sem metástase para os gânglios regionais;
 - N1a – Metástase em 1-3 gânglios linfáticos regionais;
 - N1b – Metástase em 2-3 gânglios linfáticos regionais;
 - N1c – Metástase nos depósitos tumorais na área de drenagem linfática;
 - N2a – Metástase em 4-6 gânglios linfáticos regionais;
 - N2b – Metástase em 7 ou mais gânglios linfáticos regionais.
- M – Quando se está na presença de metástases (passagem do cancro para outro órgão):
 - MX – Metástase não pode ser medida;
 - M0 – Sem metástase distante;
 - M1 – Metástase distante;
 - M1a – Metástase confinada a um órgão (Fígado, Pulmão, Gânglios não regionais sem metástases peritoneais;
 - M1b – Metástase em mais do que um órgão;
 - M1c – Metástase para o peritônio com ou sem envolver um outro órgão.

O sistema TNM classifica de forma agrupada os estádios de cancro retal e de cancro do cólon (Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., & Wittekind, 2016):

- Estádio 0 (Tis, N0, M0) – O tumor maligno está limitado apenas à mucosa, não invadindo a submucosa da parede do cólon e do reto.

- Estádio I (T1, T2, N0, M0) – O tumor invade a submucosa das paredes do cólon e do reto, no entanto não atinge a parede exterior.
- Estádio II (T3, T4, N0, M0) – O tumor ultrapassa a submucosa, podendo ocorrer de duas formas:
 - IIA (T3, N0, M0) – O tumor invade a submucosa até à subserosa ou até aos tecidos junto desta;
 - IIB (T4a, T4b, N0, M0) – O tumor penetra diretamente num órgão.
- Estádio III (Qualquer T, N1, N2, M0) – O tumor reproduziu metástases nos gânglios linfáticos locais. Pode-se dividir em três sub estádios, segundo o número de gânglios linfáticos afetados com metástases:
 - IIIA (T1, T2, N1, N2a, M0) – Tumor disseminou-se para 1-3 gânglios linfáticos;
 - IIIB (T1, T2, T3, T4a, N2b, N2a, N1, M0) – Tumor invade a subserosa ou alguns órgãos próximos;
 - IIIC (T3, T4a, T4b, N2a, N2b, N1, N2, M0) – Tumor está disseminado para 4 ou mais gânglios linfáticos locais).
- Estádio IV (Qualquer T, qualquer N, M1a, M1b, M1c) – É a neoplasia mais grave, pois aqui o tumor está disseminado para um ou mais órgãos distantes (por exemplo, fígado ou os pulmões) ou para gânglios linfáticos afastados do local onde se encontra o tumor (ESMO, 2016).

Todos os tumores seguem os mesmos parâmetros de definição segundo o estadiamento, no entanto o CCR focaliza-se na evolução do tumor ao longo da parede do intestino, na progressão do cancro para os gânglios linfáticos regionais, e, por último, na disseminação do tumor para outros órgãos ou tecidos dos sistemas humanos (Stanford Health Care, 2020).

1.2.3. Tratamento

O tratamento do CCR pode ser aplicado através de métodos como a cirurgia, radioterapia e a quimioterapia (SNS, 2017). De acordo com o *European Society for Medical Oncology* (ESMO) a cirurgia é o método mais utilizado, no entanto, como em todas as patologias é necessária uma avaliação detalhada do paciente e verificar em que estágio o doente se encontra (ESMO, 2016).

O tratamento do cancro segundo os estádios pode ser visto de outra forma, sendo mais simples e eficaz de ser descrita (De Mattia, Cecchin, & Toffoli, 2015) no caso do cancro do cólon o tratamento mais indicado é o seguinte:

- No estágio 0 (Tis, N0, M0) recorre-se:
 - à excisão local ou polipectomia endoscópica (remoção do pólipó);
 - para fragmentos mais afetados é utilizado uma ressecção segmentar em bloco (colectomia parcial).
- No estágio I (T1, T2, M0) é realizada:
 - uma cirurgia local (microcirurgia endoscópica transanal) de forma a retirar no tumor os nódulos linfáticos regionais e não é aplicada nenhuma terapia subjacente.
- Nos pacientes no estágio II (T2, T3, N0, M0):
 - para além a uma cirurgia vasta e anastomose (união entre duas estruturas tubulares), só recorrem a outro tipo de terapias caso o paciente não apresente um quadro clínico de elevado risco, com recurso a radioterapia;
 - é aplicada a quimioterapia, caso haja alterações genéticas específicas (como MMR), com recurso a 5-Fluorouracil (5-FU) e leucovorina ou a capecitabina.
- Nos estádios III (T3, T4, N1, N2, M0):
 - o tratamento padrão é a cirurgia (colectomia parcial), radioterapia e quimioterapia para a remoção da região afetada. Neste estágio após a cirurgia é necessária a aplicação conjunta de oxaliplatina, com 5-FU e ácido folínico/leucovorina, a esta combinação dá-se o nome de FOLFOX (Negrei et al., 2016). Ou recorre-se ao CAPOX (combinação de capecitabina e oxaplatina) (Labianca et al., 2013). Pode em alguns casos haver necessidade de uma segunda cirurgia devido ao elevado crescimento do tumor (Glynne-Jones et al., 2017; Labianca et al., 2013);
 - para pacientes que não é possível remover o cancro avançado por cirurgia, recorre-se à quimiorradiação, isto é radioterapia pré-operatória junto com a quimioterapia neoadjuvante (como forma de redução do tamanho do tumor) e posteriormente a cirurgia, para a remoção da região afetada.
- Nos estádios IV (, T4, qualquer N, qualquer M):

- o tratamento nestes casos é improvável curar a doença com a cirurgia, só em casos da disseminação da doença noutros órgãos for pequena e é possível remover juntamente com a cirurgia vasta e anastomose no cólon;
- caso não seja possível a cirurgia recorre-se à quimioterapia neoadjuvante como forma de redução do tumor.

O tratamento para o cancro retal, ocorre mediante o estágio em que o paciente se encontra, e, normalmente a cirurgia neste caso é o tratamento mais comum para o cancro do reto. No entanto, recorre-se a outras terapias como forma de contenção do cancro (Glynne-Jones et al., 2017):

- Estádio I (T1, N0, M0):
 - No canal do reto é aplicada uma dose padrão de radioterapia com 5-FU e mitomicinina C;
 - Na margem do reto recorre-se a uma excisão local, ou, no caso de bloquear as margens recorre-se à quimiorradiação.
- Estádio II-III (T1, T2, T3, N0, M0):
 - No canal do reto e na margem do reto recorre-se à aplicação de uma dose padrão de radioterapia com 5-FU e mitomicina C.
- Estádio IV (T3, T4, N1, N2, M0):
 - No canal do reto recorre-se à aplicação conjunta de 5-FU e cisplatina ou carboplatina/taxol ou irinotecano/cetuximab;
 - Na margem do reto recorre-se à aplicação conjunta de 5-FU e cisplatina ou carboplatina/taxol.

A radioterapia é mais frequente no tratamento do cancro retal e a quimioterapia é utilizada com maior frequência nos tumores colorretais (Glynne-Jones et al., 2017). As duas modalidades adjuvantes, isto é, como complemento à cirurgia, têm grande importância quando se procura um tratamento eficaz do CCR (Negrei et al., 2016).

A quimioterapia envolve o uso de produtos químicos que procuram impedir a evolução do cancro e destruir as células cancerosas (Gulati et al., 2014). Os medicamentos mais comuns que são utilizados no tratamento do cancro avançado no cólon é a combinação FOLFOX, e no tratamento do reto é a cisplatina com o 5-FU, que são administrados através de uma infusão de 48h, com injeções semanais ou diárias dependendo de cada caso, cuja duração pode variar 3-6 meses dependendo das evoluções/regressões do paciente (Marley & Nan, 2016; Negrei et al., 2016). Estes dois

medicamentos procuram inibir o rápido crescimento tumoral, por ligar-se ao material genético das células (ADN), impedindo deste modo a sua multiplicação e proliferação (Sithithaworn, Yongvanit, Duenngai, Kiatsopit, & Pairojkul, 2014). Na radioterapia utiliza-se os raios X e/ou outros métodos de radiação para eliminar as células cancerosas (Labianca et al., 2013; Negrei et al., 2016).

Por último, um dos tratamentos iniciais e mais eficazes antes da radioterapia ou da quimioterapia é a cirurgia, visto ser o meio mais viável para a remoção total do tumor (Argilés et al., 2020). Em alguns casos, após a remoção do tumor, é necessária uma abertura artificial no abdómen (colostomia), por vários motivos médicos, que consiste na exteriorização de uma porção do intestino que pode ser temporária ou permanente (Wiskemann, Schommer, Jaeger, & Scharhag-Rosenberger, 2016). A esta abertura no abdómen dá-se o nome de estoma, que é uma derivação das fezes pela parede do abdómen e está sempre associado a problemas na qualidade de vida (QV), nomeadamente na função física (aparência) e função psicológica e social (intimidação e desconforto) (Nakagawa, Sasai, & Tanaka, 2020; Soares-Miranda, Abreu, Ruiz-Casado, & Lucia, 2018).

Em conclusão, o tratamento oncológico tem algumas toxicidades associadas tais como, fadiga, cardiotoxicidades, neurotoxicidade, toxicidade metabólica entre outros (Mustian, Alfano, Heckler, Kleckner, Kleckner, Leach, Mohr, Palesh, Peppone, Piper, Scarpato, Smith, Sprod, Miller, et al., 2017).

Para a definição do melhor tipo de tratamento não depende apenas da fase em que o cancro se encontra, interessa também as características do tumor e quais os riscos para o paciente (Labianca et al., 2013).

1.2.4. Epidemiologia cancro colorretal

O CCR é mais incidente nos países desenvolvidos, como os EUA (117 379 novos casos) e nos países da Europa Ocidental (109 458 casos), tendo uma incidência inferior nos países menos desenvolvidos, localizados na África e América do Sul (66 198 novos casos) (WHO, 2020).

O CCR é o terceiro cancro mais comum em todo o mundo, com uma taxa de incidência padronizada por idade, nos últimos 5 anos, para os países desenvolvidos de 36,3 e 23,6 por 100.000 homens e mulheres, respetivamente (J. Ferlay et al., 2019; Torre et al., 2015). No que se refere à incidência em todo o mundo do CCR, para ambos os sexos os sexos é

de 1,9 milhões, sendo 1,1 milhões de cancro do cólon e apenas 700 mil de cancro do reto (J. Ferlay et al., 2019). Relativamente ao sexo, esta neoplasia é mais frequente no sexo masculino do que no feminino (apenas 865 mil dos casos incidentes), fazendo com que a taxa de mortalidade seja proporcionalmente mais elevada para os homens (Siegel et al., 2020; Testa et al., 2018).

No que refere à mortalidade, 915 880 pacientes faleceram com CCR, sendo assim, o sexo masculino mais elevado com 515 637 óbitos em todo o mundo (Bray et al., 2018; Siegel et al., 2020). Sendo que 576 mil são vítimas de cancro do cólon e apenas 339 mil são vítimas do cancro do reto (Siegel et al., 2020).

Por último, no que se refere à prevalência de CCR (5 anos), o valor é de 5 milhões, sendo 3,0 milhões para o cancro do cólon e 2,0 milhões para o cancro do reto (J. Ferlay et al., 2019).

Por ano, há mais de 8 mil novos casos de CCR sendo um dos tumores mais frequentes da população portuguesa (Roquete, 2016). Em Portugal, como já foi referido, verifica-se uma incidência de CCR de 10 321 novos casos (Bray et al., 2018; Globocan, 2020; INE, 2018). Analisando de forma individual, o cancro do cólon e o cancro do reto, verificamos que para ambos os sexos, uma frequência maior do cancro no cólon. O cancro do cólon, atualmente, apresenta 5367 novos casos e do reto apresenta 4954 novos casos (IARC, 2020). No que se refere à incidência do CCR por sexo, verifica-se uma incidência superior para o sexo masculino (6 mil novos casos) do que para o sexo feminino (4 mil casos) (IARC, 2020). Estima-se que 3 a 4% dos indivíduos tanto do sexo masculino como do feminino, desde os 0 aos 70 anos de idade serão atingidos por CCR, tendo uma incidência superior a partir dos 50 anos (Direção Geral de Saúde, 2017; SNS, 2019). Quanto à prevalência de 5 anos, em Portugal, registaram-se 14 809 casos de cancro do cólon e 14 967 casos de cancro do reto (IARC, 2020).

Em território nacional, os valores associados a este tipo de cancro, mostram um aumento do número de óbitos desde 2011 até 2015, em ambos os sexos, sendo em 2011 um valor de 3 791 óbitos e em 2015 verificaram-se 3 812 óbitos por CCR (Direção Geral de Saúde, 2017). Dados recentes, referentes a Portugal, destacam esse aumento, verifica-se que número de óbitos por CCR, entre 2018 e 2020, de 3820 mortes para 4 275 óbitos, sendo que 2 972 mortes são correspondentes ao cancro do cólon e as restantes ao do reto (IARC, 2020). Sendo que, tal como é norma na Europa e no mundo, em Portugal o número de óbitos é mais elevado para o sexo masculino e nas idades iguais ou superiores

aos 65 anos (IARC, 2020; INE, 2018). Dos doentes vítimas do CCR, quase 3 mil são do sexo masculino e apenas mil são do sexo feminino (INE, 2018).

Em Portugal Continental, continuamos a assistir ao aumento da taxa de mortalidade, mostrando que os anos de vida perdidos por esta doença são alarmantes (DGS, 2016). A região Norte do país é a mais afetada por esta patologia, e a mortalidade é superior na região de Lisboa e no Alentejo Central e Litoral (Globocan, 2020; Marrucho, 2017).

1.2.5. Fatores de risco

A literatura faz referência a inúmeros fatores de risco associados ao CCR, tais como, os fatores genéticos ou fatores resultantes do estilo de vida (Chang & Knopf, 2019). Apesar do risco desta doença aumentar até seis vezes se existir um familiar direto com a patologia, 80% dos casos com o diagnóstico cancerígeno têm por base fatores relacionados com estilos de vida menos saudáveis tais como: o tabagismo, a obesidade, hábitos alimentares inadequados, e ainda, a ausência de atividade física (Chang & Knopf, 2019).

A alimentação tem sido descrita como fator fundamental na prevenção do CCR (Marley & Nan, 2016). Estudos referem que o consumo de carnes vermelhas, de gorduras saturadas e dietas pobres em cálcio e folato tendem a aumentar o risco de CCR (Huxley et al., 2009). Relativamente à ingestão de alimentos com fibra, particularmente provenientes dos cereais integrais, o seu efeito tem sido controverso ao longo dos anos, pois anteriormente associaram o consumo de alimentos com fibra tinha um efeito negativo na redução do risco de cancro, atualmente referem que existe um efeito benéfico da ingestão de fibra e no risco de CCR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

O consumo de alimentos que contenham vitamina C e vitamina D poderão reduzir o risco de cancro do CCR, no entanto, a evidência ainda é limitada para assumir o seu papel protetor (Schlesinger et al., 2017). Por outro lado, o baixo consumo de vegetais sem amido e de fruta está associado a um aumento da probabilidade de se desenvolver CCR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2017).

A inatividade física pode causar resistência à insulina, seguido de hiperinsulinemia, sendo visto como um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia (Karavasiloglou, Pestoni, Wanner, Faeh, & Rohrmann, 2018). Em Portugal, segundo o Programa Nacional de Promoção da Atividade Física, a inatividade física é responsável por 15% dos casos de CCR (SNS, 2017). A atividade física está diretamente relacionada com a redução até 25% do risco de desenvolver CCR (Marley & Nan, 2016; Matias et al., 2019). Encontra-se descrito que a atividade física regular leva ao aumento da taxa metabólica, ao aumento da capacidade de captar oxigénio e da capacidade metabólica corporal e produz uma redução da pressão arterial e da resistência à insulina, que pode reduzir o risco de crescimento de células cancerígenas no cólon (Cong et al., 2014; Van Duijnhoven et al., 2013).

O comportamento sedentário é definido como qualquer comportamento caracterizado por um dispêndio energético $\leq 1,5$ do equivalente metabólico (MET), enquanto acordado numa posição sentada, inclinada ou deitada (Cong et al., 2014). O sedentarismo reduz o gasto geral de energia, sendo positivamente associado à obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e desenvolvimento de alguns tipos de cancro (Olaya-contreras, Bastidas, & Arvidsson, 2015). O sedentarismo é um fator que aumenta de forma significativa o risco de sofrer desta doença. Pessoas cujo seu estilo de vida é sedentário tem uma maior probabilidade de terem CCR, em comparação com pessoas que praticam atividade física de forma regular (Lahart, Metsios, Nevill, & Carmichael, 2015; Lynch et al., 2016). Uma meta-análise realizada em 2014, destaca o comportamento sedentário como fator que aumenta em 30% a probabilidade de risco de cancro do cólon, e em estudos de coorte verifica-se a associação positiva entre o comportamento sedentário e o cancro retal (Cong et al., 2014).

Alguns autores fazem referência ao consumo de álcool e ao tabagismo como potenciadores para o desenvolvimento de cancro. O consumo de tabaco, se em média for 40 cigarros diários, aumenta a probabilidade de 40% e quase duplica o risco de morte por CCR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). O tabaco contém hidrocarbonetos policíclicos que levam à formação de ADN modificado na mucosa colónica normal, afetando o seu normal funcionamento. No caso específico de pessoas fumadoras, em comparação com as não fumadoras, o risco de contrair cancro

aumenta até 16%. Isto deve-se à capacidade do trato gastrointestinal e do sistema circulatório de espalhar os carcinógenos do cigarro na mucosa CCR, elevando o risco de inflamação e carcinogénese (Passarelli et al., 2016).

Estudos referem que o risco de contrair CCR aumenta até 60% para pessoas que tenham um elevado consumo de álcool, quando comparados com os não consumidores (Huxley et al., 2009). O álcool interfere no metabolismo do folato, que tem um papel fundamental na síntese e reparação do ADN, a falha deste processo leva a desequilíbrios no ADN podendo contribuir para a carcinogénese (Vieira et al., 2017).

Um outro fator de risco para o desenvolvimento de CCR é a idade, que aumenta o risco de forma proporcional. Isto é, à medida que a idade avança o risco também aumenta progressivamente. Um estudo publicado em 2009 refere que 90% dos casos diagnosticados com CCR ocorrem em pessoas com mais de 50 anos de idade, sendo a média de idades nos 72 anos. A maioria dos doentes com esta neoplasia têm idades superiores a 60 anos e o cancro é raro em pessoas com idades inferiores a 40 anos (Haggard & Boushey, 2009). No entanto, nos países menos desenvolvidos, onde o diagnóstico e os cuidados alimentares são inferiores, a taxa de mortalidade é maior em indivíduos menores de 30 anos de idade. Este dado atualmente tem-se começado a verificar nos países desenvolvidos, como é o caso dos EUA, onde o CCR tem sido diagnosticado, com alguma regularidade até aos 50 anos de idade (Carethers, 2015). Na América a incidência de CCR por 100 000 habitantes em pacientes com menos de 50 anos de idade é de 0,85 entre 20-24 anos, 17,9 entre 40-44 anos e 28,8 entre 45-49 anos (Nacional Cancer Institute, 2017).

Relativamente à etnia, a literatura refere que a raça africana é mais afetada por este cancro em específico do que a raça asiática. Em comparação com a etnia caucasiana a taxa de incidência foi 25% maior na etnia africana e 50% maior na etnia asiática (Siegel et al., 2020).

A obesidade e a diabetes mellitus tipo 2 são fatores de risco comum em quase todos tipos de cancro e verifica-se fundamentalmente nos países desenvolvidos, por exemplo, nos EUA 14,3% de novos cancros têm associado um diagnóstico de excesso de peso e obesidade (Siegel et al., 2020). A literatura faz referência que, o índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m², leva a um aumento dos estrogénios circulantes e

consequentemente à diminuição da sensibilidade à insulina, que estão associados ao excesso de perímetro abdominal (Haggar & Boushey, 2009).

Os pacientes com familiares diretos com um historial clínico de CCR, têm uma probabilidade de 5-10% de herdar mutações genéticas, que levam ao desenvolvimento de síndromes hereditárias (Dashti et al., 2018). No entanto, a taxa de sobrevivência nestes pacientes é superior, pois os cuidados são redobrados e existe um diagnóstico mais precoce (Schlesinger et al., 2017). As duas síndromes hereditárias conhecidas e mais frequentes do CCR são a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch ou CCR hereditário sem polipose (2 a 6% dos doentes com CCR) (Haggar & Boushey, 2009). A PAF é caracterizada pelo aparecimento de centenas de pólipos colorretais devido a uma mutação no gene APC. Com o aparecimento destas mutações, a literatura faz referência à existência de outras síndromes variantes como o síndrome de Gardner e o síndrome de Turcot (Abar et al., 2018). A síndrome de Lynch ou CCR sem polipose ocorre quando se verifica mutações genéticas nos genes de reparação do ADN, nos genes MLH1 e MLH2 (Haggar & Boushey, 2009). Esta mutação não só aumenta o risco de todos tipos de cancro, como também provoca o aparecimento do mesmo numa idade precoce, por volta dos 45 anos (Van Duijnhoven et al., 2013).

As doenças intestinais, como a colite ulcerosa ou a doença de Crohn, provocam a inflamação do reto de forma crónica. Um elevado grau de inflamação, poderá provocar displasia, isto é, o crescimento desordenado das células do revestimento interno do intestino, levando a um aumento da probabilidade de as pessoas afetadas contraírem CCR. Dezoito porcentos dos doentes com esta inflamação desenvolvem CCR (Vieira et al., 2017).

Os pólipos colorretais são muito frequentes a partir dos 50 anos de idade. No entanto, os pólipos adenomatosos, podem progredir para um cancro. Apesar da probabilidade ser apenas de 5% de um pólipo avançar para um carcinoma, é necessário detetar e remover os pólipos, pois apesar de benignos, podem aumentar o seu tamanho, e como consequência, aumenta a probabilidade de passar a maligno (Carethers, 2015).

1.3. Sobreviventes de cancro

Existe várias definições para um “sobrevivente de cancro”. De acordo com a *National Coalition for Cancer Survivorship* o termo “sobrevivente de cancro” refere-se a qualquer indivíduo diagnosticado com cancro, desde o momento do diagnóstico até ao resto da sua vida (Mooney et al., 2014; Soares-Miranda et al., 2017).

Outros autores, referem que o termo “sobreviventes de cancro”, refere-se a pessoas que contenham um diagnóstico de cancro maligno num estado avançado, que tenha sido necessário um tratamento do cancro especializado (quimioterapia e radioterapia), excluindo todos os outros (por exemplo, tumor benigno, pré-maligno, lesões mamárias, cervicais e no cólon) (Dirven, van de Poll-Franse, Aaronson, & Reijneveld, 2015).

Alguns autores referem-se ao termo “sobreviventes de cancro”, como sendo aquele que atingiu o fim de todos os tratamentos e já se encontra sem a patologia (Dirven et al., 2015), no entanto, existe outros estudos, que fazem uma referência a uma barreira de cinco anos, que vão caracterizar e determinar a sobrevivência ao cancro. Isto é, se passados cinco anos o indivíduo não apresentou um quadro clínico evolutivo, no que se refere à doença, o mesmo passa a ser designado de “sobrevivente” e deixa de ser “doente” (Brandenburg, Korsten, Berger, & Berendsen, 2018).

Os sobreviventes de cancro podem apresentar desequilíbrios físicos, psicológicos e sociais como resultado do seu diagnóstico e consequentemente do tratamento (Lynch et al., 2016). Alguns problemas psicológicos encontrados nos sobreviventes de cancro são a depressão, o medo da recorrência, a ansiedade, a baixa autoestima, problemas de memória, disfunção sexual e complexos com a imagem corporal (Lahart et al., 2015). Em termos físicos, os sobreviventes apresentam problemas físicos comuns como a fadiga, redução da função cardiovascular e pulmonar, fraqueza e atrofia muscular, dor, ataxia, problemas intestinais, dificuldades em dormir, náuseas, e, no caso do paciente ter um sistema de ostomia, os problemas com o estoma também estão incluídos (Young, Jorgensen, & Solomon, 2015). Problemas sociais e profissionais também são vistos nestes casos, desde o diagnóstico do doente, como por exemplo, a discriminação no emprego, dificuldade e insegurança a arranjar novo trabalho, uma difícil promoção de carreira, problemas de relacionamento, e por último, problemas na relação com os outros (Lynch et al., 2016).

No CCR as taxas de sobrevivência são superiores em comparação com outros tipos de cancro (cancro do pulmão ou no fígado) (Lahart et al., 2015). Isto permite concluir, que um dos fatores que mais influencia a sobrevivência do cancro é o estágio na qual este é diagnosticado, ou seja, quanto mais precocemente for detetado, maior é a taxa de sobrevivência (Naghavi, 2015). Por exemplo, no caso do CCR se este se encontrar localmente, sem afetar outros órgãos e regiões, a taxa de sobrevivência é considerada de 90%, se o tumor tiver avançado para a parede, mas numa área regional, a taxa é de 70%, e, por fim, se o tumor apresentar metástases distais a taxa já é de 10% (Haggar & Boushey, 2009).

Adicionalmente, a taxa de sobrevivência relativa de 5 anos para indivíduos com CCR é de 65%, tendo um valor superior para o cancro do reto (67%) e inferior para o cancro do cólon (64%). Nos pacientes com um diagnóstico de CCR no estágio I ou II, as taxas de sobrevida são respetivamente 91% e 82%. Entretanto, os doentes no estágio IV, a taxa de sobrevivência relativa aos 5 anos é bastante inferior (12%) (Miller et al., 2019).

1.3.1 Epidemiologia de sobreviventes de cancro

Em todo mundo prevê-se um aumento dos sobreviventes de cancro, muito influenciado pelos avanços da ciência no campo do diagnóstico precoce, na disponibilidade a recursos e a terapias eficazes, e ainda, no atendimento de suporte ideal, que vão influenciar a eficácia do tratamento de um paciente com cancro, melhorando assim o seu prognóstico (Lahart et al., 2015). No ano de 2018, contabilizaram-se 43,8 milhões de sobreviventes de cancro em todo o mundo, diagnosticados nos últimos 5 anos (Zheng et al., 2019). Os continentes como a América e a Oceânia, apesar de serem continentes com uma elevada ou uma baixa taxa de incidência de cancro, ambos se encontram bem classificados, no que se refere aos sobreviventes de cancro (The Cancer Atlas, 2018).

Nos EUA, os valores de sobreviventes aumentaram significativamente nas últimas décadas, estando previsto que continue a aumentar de forma progressiva, nos próximos dez anos, chegando aos 14 milhões de pessoas. Este aumento da esperança de vida e taxa de sobrevivência pode chegar até aos 35% na próxima década (Schmidt et al., 2012). Apesar de se verificar esse aumento nos EUA e em todo o mundo, os sobreviventes de cancro variam de acordo com o tipo de cancro. No caso em específico do CCR, a taxa de

sobrevivência é elevada, isto devido ao que já foi referido anteriormente, às melhorias no tratamento e a um diagnóstico precoce, em comparação com os outros tipos de tumores (Schmid & Leitzmann, 2014).

Ainda nos EUA uma pessoa com cancro, em 1975, tinha uma probabilidade de sobrevivência inferior aos 50%, contudo em 2013, esta probabilidade aumentou até 70% (Mooney et al., 2014). Um estudo realizado em 2016 comprova isso mesmo, realizado nos EUA, onde estimam que 15,5 milhões de sobreviventes de cancro vivem normalmente e dos quais 62% tinham mais de 65 anos ou mais. O estudo estima que a população tem tendência a crescer para os 26,1 milhões em 2040 e 73% serão sobreviventes com mais de 65 anos (Bluthmann, Mariotto, & Rowland, 2016).

Na Europa a taxa de sobreviventes varia dos 663 e 1 012 casos diagnosticados por 100 000 habitantes. Países como a França, o Reino Unido, a Noruega, a Suécia e a Finlândia apresentam um número estimado de sobreviventes de cancro diagnosticados de 1 012 ou mais por 100 000 habitantes (The Cancer Atlas, 2018).

Apesar dos valores de sobreviventes de cancro terem aumentado de forma significativa nos últimos anos, as dificuldades médicas, financeiras e sociais que acarretam, são fatores a se ter em consideração no futuro (Zheng et al., 2019). No caso específico dos idosos, onde uma ou mais comorbidades é frequente, devido a dificuldades financeiras, leva a atrasos ou até mesmo à desistência de cuidados pelo seu custo elevado (The Cancer Atlas, 2018). Países com um elevado poder económico como a Austrália, Canadá e Reino Unido, desenvolveram diretrizes nacionais para cuidados coordenados à sobrevivência (The Cancer Atlas, 2018). Os países com um menor poder económico, as diretrizes de cuidados aos sobreviventes de cancro são menos comuns (Zheng et al., 2019).

Por fim, o desenvolvimento e prestação de cuidados que envolvam custos mais elevados, a longo prazo são vistos como um dos principais desafios a resolver na sobrevivência do cancro em todo o mundo (Zheng et al., 2019).

1.3.2. Qualidade de vida

A evidência científica considera que os sobreviventes de cancro em comparação com a população em geral apresentam níveis de QV mais reduzidos (Albrecht & Taylor, 2012; Brandenbarg et al., 2018; Russell et al., 2015). Tal como foi abordado no ponto anterior,

os sobreviventes de cancro fazem referência alguns efeitos colaterais físicos e psicológicos. São estes efeitos laterais que podem trazer um enorme impacto na QV dos sobreviventes de cancro (Kayl & Meyers, 2006).

A QV reflete uma avaliação subjetiva de um indivíduo sobre o seu bem-estar e o seu funcionamento em vários domínios na vida. Esta avaliação depende de fatores intrínsecos e fatores extrínsecos, desde aqueles do quotidiano do indivíduo, aos seus hábitos e estilos de vida, tais como: o estado de saúde, a longevidade, a satisfação na vida profissional ou académica, o lazer, as relações familiares e amigos, a disposição, o prazer e até a espiritualidade. Em suma, a QV é um equilíbrio sobre três domínios: o domínio afetivo-social, domínio mental e o domínio físico (Interdonato C. & Greguol, 2010).

O número de doentes com CCR tem aumentado em todo o mundo. Perante isto, melhorar a QV após o diagnóstico é fundamental. A QV pode ser afetada por vários fatores, sendo a fadiga o fator que mais influencia esta (Schmidt et al., 2012). A fadiga associada ao cancro é um dos maiores problemas durante e após o diagnóstico de qualquer neoplasia. É uma síndrome multidimensional que afeta o indivíduo ao nível físico, emocional e cognitivo, ou seja, provoca uma falta total de energia nas pessoas afetadas com esta doença (Jones et al., 2016). Alguns estudos sobre fadiga no cancro, referem que quando são concluídos todos os tratamentos do cancro, cerca de 70-100% das pessoas afetadas com algum tipo de tumor, os sintomas de fadiga continuam presentes por mais de 10 anos, afetando maioritariamente as atividades diárias, capacidade de trabalho e relacionamentos (Matias et al., 2019). Na literatura analisamos que a fadiga desencadeia outro tipo de doenças como a anemia, idade avançada, anomalias metabólicas, doenças cardiovasculares e depressão (Genoni, Lyons-Wall, Lo, & Devine, 2016).

O tratamento do CCR, dependendo da gravidade da doença, como foi falado anteriormente é outro fator pode afetar a QV dos sobreviventes de cancro (Nakagawa et al., 2020). No caso específico da cirurgia, quando é necessário a colocação de um sistema de ostomia pode trazer um impacto negativo na QV da pessoa, como afetar a sua vida sexual, a depressão, mudanças na roupa, flatulência, dificuldades em viagens e preocupação com os ruídos de ostomia (Soares-Miranda et al., 2018).

Da mesma forma que a literatura refere que o impacto de exercício físico no cancro, pode prevenir o reaparecimento do cancro, pode também, minimizar os efeitos a longo prazo do tratamento na QV, como por exemplo, a fadiga (Sharif et al., 2018).

1.3.3. Atividade física

Atividade física é a realização de todo movimento corporal, que envolve a ação muscular, resultando num gasto energético superior ao gasto em repouso, enquanto exercício físico é uma subcategoria de atividade física, que é estruturada, planeada e repetitiva, com o intuito de aperfeiçoar ou manter uma aptidão física (Meyerhardt et al., 2006; Sharif et al., 2018). A atividade física pode ser dividida em três níveis, segundo a literatura, em atividade leve/ligeira, moderada e vigorosa. A prática de atividade física leve refere-se a nenhuma mudança perceptível no padrão da respiração (associado à frequência cardíaca), como por exemplo, andar de bicicleta a menos de 8km/h, videojogos ativos, trabalhos domésticos leves, bowling e caminhada. A atividade moderada a sua intensidade é caracterizada pela capacidade de conseguir falar, mas não cantar (por exemplo), dança, jardinagem, voleibol ou outros desportos coletivos sem contacto físico, caminhada acelerada, atividades aquáticas aeróbias e yoga. Por último, as atividades vigorosas podem-se definir por sendo aquelas em que o participante pode dizer algumas palavras sem parar para recuperar a respiração/fôlego, destaca-se atividades de elevado desgaste energético, tais como, dança aeróbia rápida, andar de bicicleta superior a 16km/h, caminhadas com subidas e descidas, saltar à corda, artes marciais, corrida, desportos coletivos com contacto físico, natação e ténis (Mooney et al., 2014).

A atividade física é um comportamento saudável que produz benefícios para a saúde, nomeadamente dos sobreviventes de cancro. É recomendado que os sobreviventes de cancro, pratiquem o mesmo nível de atividade que é recomendado para a população em geral, salvando algumas precauções (Brown, Winters-Stone, Lee, & Schmitz, 2012; Van Blarigan & Meyerhardt, 2015). A intensidade de atividade física e até mesmo a sua participação deve ter-se em consideração algumas particularidades, como por exemplo, a atividade física deve ser evitada logo após uma cirurgia (processo de cicatrização), os testes de esforço devem ser evitados numa fase inicial, casos os participantes não estejam habituados a praticar exercícios de intensidade moderada a vigorosa, e, por último, pacientes com anemia severa, com alterações ou agravamentos da condição física e com infeções ativas devem evitar a prática de atividade física até estas comorbidades estarem controladas ou melhoradas (Mustian, Alfano, Heckler, Kleckner, Kleckner, Leach, Mohr, Palesh, Peppone, Piper, Scarpato, Smith, Sprod, & Miller, 2017).

A determinação da intensidade e da duração de qualquer tipo de prática de atividade física é o principal fator de precaução a ter-se em consideração, na elaboração de um plano de treino individual, para qualquer aluno com ou sem patologias associadas (Van Blarigan et al., 2015). A intensidade da atividade física é expressa em função do gasto energético, sendo determinada pelo consumo máximo de oxigénio ($VO_2\text{máx}$), frequência cardíaca máxima, escala de perceção de esforço e através do MET (Haskell et al., 2007).

O *American College of Sports Medicine* (ACSM) refere que a unidade MET, deve ser utilizada como um meio de determinação e comparação com a intensidade e o gasto energético de diferentes atividades físicas, isto é, o MET exprime o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma atividade (Schmitz et al., 2010). Perante isto, a intensidade de trabalho, segundo a unidade MET, deve variar para atividades físicas de baixa intensidade/ligeiras de 1,5 a 2,9 METs (ml/kg/min), para atividades físicas moderadas varia de 3,0 a 5,9 METs, e por último, para atividades físicas vigorosas a intensidade deve ser $\geq 6,0$ METs (Blair et al., 2014; Coelho-Ravagnani, Melo, Ravagnani, Burini, & Burini, 2013; Van Blarigan & Meyerhardt, 2015).

Os sobreviventes de cancro, devem assim, retomar a atividade tendo em consideração o valor médio de MET, por exemplo, indivíduos que praticavam atividade física diária com intensidade moderada, devem retomar, procurando uma intensidade média de 3,5 METs (Dashti et al., 2018).

Perante os benefícios do exercício em indivíduos com cancro, as diretrizes do ACSM, recomendam que os sobreviventes de cancro realizem qualquer atividade física diária, reduzindo o tempo sedentário ao máximo, sendo que a intensidade de atividade física recomendada é de 150 minutos por semana de exercícios aeróbios com uma intensidade moderada ou 75 minutos por semana de exercício com uma intensidade moderada a vigorosa, juntando ainda, duas sessões por semana de treino de força muscular (Russell et al., 2015; Wiskemann et al., 2016). Em casos mais graves de cancro (Estádio II e III) o exercício com supervisão aumenta sobrevida dos doentes (Van Blarigan & Meyerhardt, 2015). Numa revisão sistemática, igual verificou associações positivas entre a variável atividade física e a QV, principalmente mental, nos pacientes que se encontram num estágio avançado da doença. Dos nove estudos incluídos na revisão, sete deles referiam, de forma generalizada, que a atividade física estava associada a níveis mais baixos de ansiedade, stress, depressão e a sintomas provocados pelo cancro como a dor, fadiga, falta de ar e a insónia (Albrecht & Taylor, 2012).

Um estudo observacional longitudinal demonstrou a importância de 150 minutos de trabalho aeróbio, ou seja, aqueles que realizaram 150 minutos de atividade física semanal, em comparação com os que não realizaram atividade física, tiveram um aumento de 18% na sua QV, nomeadamente nos fatores psicológicos. Isto é, os autores concluíram que pontuações mais baixas de QV mental, ou alterações ao nível emocional e social, podem indicar uma maior necessidade de rastrear sobreviventes de cancro quanto a problemas psicossociais, e, vinculá-los a esses serviços, que podiam ser evitados, com recurso à atividade física, com intensidade adequada a cada situação (Lynch, Cerin, Owen, Hawkes, & Aitken, 2008). No entanto, já em 2009, um estudo com 17 mulheres, procurou analisar o impacto do exercício aeróbio no cancro. O exercício aeróbio no fim do teste revelou um aumento do $VO_2\text{máx.}$ e a redução na fração de ejeção (quantidade de sangue que sai do ventrículo), afirmando que a realização de somente exercícios aeróbios não são eficazes, necessitando de outro tipo de treinos, como de resistência muscular, para melhorar a redução da fração de ejeção (Haykowsky, Mackey, Thompson, Jones, & Paterson, 2009).

A prática de atividade física fornece benefícios para o sistema nervoso central, o sistema cardiorrespiratório, no tecido muscular esquelético e nas vias inflamatórias e oxidativas (Sharif et al., 2018). Estes efeitos positivos estão presentes: na aptidão cardiorrespiratória, na capacidade de oxigenação do sangue, na capacidade de transporte de oxigénio para as células (por exemplo, para limpeza de resíduos tóxicos ao nível celular), no fornecimento de sangue aos músculos (por exemplo, processo de regeneração muscular), na capacidade de produzir força e no $VO_2\text{máx}$ (Sharif et al., 2018).

Evidências com animais mostraram que o exercício físico durante e após o diagnóstico do cancro traz bastantes benefícios como a redução do tamanho do tumor e aumenta a angiogénese tumoral, estimula alguns mecanismos moleculares que ligam o exercício à proteção contra o cancro (Betof et al., 2015; Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018). No que se refere à redução do tamanho do tumor e o aumento da angiogénese tumoral um estudo publicado em 2015 referiu que o exercício aplicado a pacientes com cancro (n=34) durante o processo de quimioterapia reduziu significativamente o crescimento do tumor e foi associado a um aumento de 1,4 vezes na apoptose, aumento da densidade dos microvasos e um aumento da maturidade do vaso em comparação com o grupo de controlo sedentário (n=17). Este estudo comprovou que exercício com a quimioterapia prolonga o retardo de crescimento tumoral em comparação com o grupo

que apenas realizou a quimioterapia (Betof et al., 2015). Quanto ao efeito molecular produzido pelo exercício, refere a literatura que o exercício físico é uma atividade que consome energia e induz mudanças no metabolismo de todo o corpo e no metabolismo intracelular (Mooney et al., 2014). Reconhecendo que os cânceros não são entidades isoladas do organismo, o seu metabolismo também é afetado durante a realização de exercício. Isto é, os tumores para se desenvolverem também necessitam de uma dada energia, por isso a prática de exercício deixa os tumores vulneráveis devido à falta de entrega de energia (Hojman et al., 2018). A prática de exercício regular reforça as células anti-inflamatórias e inibe as inflamatórias, estando aqui presente, mais um motivo da prática de atividade física durante e após o câncer, nomeadamente no reforço da imunidade (Hojman et al., 2018). As melhorias nas aptidões cardiorrespiratórias e no nível do $\text{VO}_2\text{máx}$, é um efeito positivo do exercício físico e nomeadamente nos sobreviventes de câncer, pois estes pacientes durante o tratamento podem estar sujeitos a tratamentos com químicos como o *trastuzumab* que está associado à dilatação do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção (Haykowsky et al., 2009). No entanto, não é recomendada a prática de atividade física vigorosa (AFV) nos pacientes sujeitos a tratamentos de quimioterapia, pois os tratamentos de quimioterapia têm um nível significativo de acidez, e, com a produção de ácido láctico da prática de atividade física, faz com que seja difícil a remoção do ácido láctico no organismo e a redução da acidez (Conroy, Wolin, Blair, & Demark-Wahnefried, 2017).

Com suporte na literatura, podemos afirmar que a fase pós-câncer, engloba períodos de recuperação/reabilitação e prevenção/promoção da saúde, onde a atividade física tem um papel fulcral (Kleckner et al., 2018). Como já foi abordado, a atividade física é benéfica para a saúde dos sobreviventes de câncer, reduzindo também, a taxa de mortalidade associada ao câncer (Mustian, Alfano, Heckler, Kleckner, Kleckner, Leach, Mohr, Palesh, Peppone, Piper, Scarpato, Smith, Sprod, & Miller, 2017). Como por exemplo, um estudo prospetivo com 12 coortes, incluindo 1,44 milhões de participantes provou que a atividade física moderada-vigorosa (AFMV) (por exemplo, caminhada rápida) é a mais eficaz na redução da mortalidade associada ao câncer e redução de muitos cânceros após o primeiro diagnóstico. A dose ideal de exercício para a prevenção, tratamento e pós tratamento, segundo a literatura, é muito controversa, ainda não se sabe qual a dose ideal (Horodyska et al., 2015; Stanghelle, Bentzen, Giangregorio, Pripp, & Bergland, 2018). No entanto o mesmo estudo refere na sua conclusão que o recomendado

para cânceres digestivos é a prática de 10h semanais de caminhada e para o cancro do cólon e da mama o recomendado é 4h semanais de AFMV (Ruiz-Casado et al., 2017). Um outro estudo prospetivo observacional, realizado em 2006, de 573 mulheres com CCR, procuraram analisar de que forma a prática de atividade física reduzia a mortalidade pela doença. As mulheres que realizaram a atividade física, de pelo menos 6 horas de caminhada por semana (atividade física leve) reduziram a mortalidade específica por cancro e mortalidade geral. De destacar também, que tiveram uma melhoria significativa de 47% na sobrevida livre de doença, em comparação com as mulheres inativas (Meyerhardt et al., 2006). Uma meta-análise, publicada em 2014, demonstraram que a realização de atividade física após o diagnóstico de CCR reduz o risco de mortalidade até 42% por este tipo de cancro e outras doenças (Cramer et al., 2014). No que se refere ao aumento da atividade física, após o diagnóstico, está associado a uma redução da taxa de mortalidade, no entanto ainda não existe estudos suficientes que o comprovem. Morales-Oyarvide et al. (2016) procuraram associar a atividade física, a ingestão de vitamina D, como 2 intervenções potenciais para a prevenção, tratamento e morte por CCR. Não existiu evidência na prevenção relacionando estes dois mecanismos. No entanto, o estudo confirmou que pacientes que ingeriram via oral vitamina D em comparação com os que não ingeriram, os primeiros melhoraram a sua sobrevida geral e específica de CCR. De igual forma, apresentaram que os que tinham níveis mais elevados de atividade física estavam associados a uma menor taxa de mortalidade geral e específica por CCR (Morales-Oyarvide, Meyerhardt, & Ng, 2016).

O nível de atividade física em sobreviventes de CCR em todo o mundo, variam de região para região. No caso dos EUA, Canadá e Austrália a adesão dos sobreviventes à prática de atividade física varia dos 26-53%. Já os Holandeses foram os que tiveram valores mais elevados com 71- 82% de adesão à prática de atividade física. Como justificação dos valores reduzidos de adesão, para o Canadá, Austrália e EUA, os autores fazem referência a alguns fatores como a idade avançada, o sexo (feminino menos adesão que o masculino), o menor nível de educação e o IMC mais elevado nestas populações, determinaram uma adesão baixa à atividade física (Skeie et al., 2014).

Um artigo recente de revisão fala sobre resultados inconsistentes de estudos que trataram a associação entre a atividade física e a QV em sobreviventes de CCR de curto e longo prazo (igual ou superior a cinco anos pós-diagnóstico) (Lynch et al., 2016). Uma meta-análise realizada em 2018 reportou que não existem conclusões definitivas sobre o

efeito da atividade física na QV nos sobreviventes de CCR. Apesar disso, no mesmo estudo fazem referência a alguns benefícios da atividade física na condição física, na QV e na sobrevivência após o tratamento (Brandenburg et al., 2018).

2. Objetivos

O objetivo geral deste estudo é verificar a associação da atividade física e da QV em sobreviventes de CCR. Adicionalmente, este estudo tem os seguintes objetivos específicos:

- i. caracterizar a QV e os seus domínios;
- ii. caracterizar o cancro dos sobreviventes quanto ao seu local, estágio e tratamento;
- iii. caracterizar a atividade física praticada pelos sobreviventes de CCR.

3. Metodologia

3.1. Amostra

O presente estudo está inserido no estudo *Cancer Survivor Study (CASUS) on colon rectal patients: longitudinal study on physical activity, fitness, nutrition and its influences on quality of life, survival, and DNA damage* (Soares-Miranda et al., 2017). O estudo ocorreu no Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de São João entre junho de 2014 e dezembro de 2015. É um estudo prospetivo de coorte longitudinal sobre a atividade física, aptidão física e as suas influências na QV nomeadamente na fadiga, recorrência da doença e a sobrevivência. O projeto foi aprovado pelo Comité de Ética do Centro Hospitalar São João no Porto e os participantes assinaram um consentimento informado, segundo as recomendações da Declaração de Helsínquia.

A participação no estudo foi condicionada aos seguintes critérios: homens e mulheres, com idade ≥ 18 anos de idade; diagnóstico de um tumor CCR com estágio de I a III; capacidade de expressão, compreensão e redação da língua portuguesa.

Foram excluídos do estudo pacientes com doenças hereditárias de CCR (ex.: síndrome de Lynch, PAF e síndrome de Peutz-Jeghers) e doentes com alguma doença mental (ex.: demência) que colocasse em causa do correto preenchimento dos formulários. Os participantes foram avaliados 6, 12 e 24 meses após a cirurgia ao CCR. Este estudo, considerou apenas os dados recolhidos aos seis meses após a cirurgia. Foram convidados 170 doentes com CCR que preenchiam os critérios de inclusão, dos quais 72 (42,3%) aceitaram participar no estudo. Destes, apenas 60 (83,3%) tinham dados sobre a QV e sobre a atividade física.

3.2. Instrumentos

3.2.1. Características sociodemográficas e do tumor

Foi aplicado aos participantes um questionário, que continha perguntas sobre a escolaridade, segundo o sistema de ensino português, dividido em três níveis (igual ou inferior ao 9º ano, secundário do 10º ao 12º ano e universidade ou superior ao 12º ano), idade, estado civil (solteiro, casado, divorciado ou viúvo) e hábitos tabágicos. Os dados

clínicos sobre o tumor (localização e estágio) e tratamento foram extraídos dos registros clínicos.

3.2.2. Medidas antropométricas

O peso corporal dos participantes foi obtido através de uma balança de bioimpedância Tanita Inner BC - 532 com precisão de 0,10kg.

A estatura foi medida utilizando um estadiômetro Seca modelo 708 com precisão ao milímetro e de acordo com o protocolo padrão (DGS, 2013).

O IMC foi obtido com recurso à fórmula: peso (kg) / estatura² (m²). Posteriormente, os participantes foram categorizados em peso normal (<24,99 kg/m²), excesso de peso (25,00-29,00 kg/m²) e obesidade (≥30kg/m²) de acordo com os pontos de corte definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1995).

3.2.3. Qualidade de vida

Para a avaliação da QV recorreu-se ao questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al., 1993).

O presente questionário incorpora 30 itens, subdivididos por: cinco subescalas funcionais (física, função, cognitiva, emocional e social), três subescalas de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vômitos), uma subescala de estado de saúde global, uma série de itens isolados que avaliam os sintomas adicionais que são comumente relatados pelos pacientes de cancro (dispneia, perda de apetite, insónias, constipação e diarreia) e por último, o impacto financeiro verificado pela doença (Franceschini, Jardim, Fernandes, Jamnik, & Santoro, 2010).

As questões são todas pontuadas perante uma escala de 1 a 4, excluindo dois itens da subescala o estado de saúde global e o estado funcional, que utiliza uma escala de 1 a 7. A pontuação final varia entre 0-100 em todos os itens. No que refere às escalas do estado funcional e do estado de saúde global, uma elevada pontuação significa melhores estados funcionais e de QV, respetivamente. No entanto, face à escala de sintomas, as pontuações mais elevadas correspondem a uma elevada sintomatologia ou complicações derivadas do cancro (Gupta et al., 2006).

3.2.4. Atividade física

A atividade física é avaliada com recurso a um acelerómetro *Actigraph GT3M* (*Manufacturing Technology, Fort Walton Beach, FL*) que é um instrumento que mede objetivamente a atividade física. Os participantes utilizaram o acelerómetro durante 7 dias consecutivos, menos para dormir e para tomar banho, cintura do lado direito com um cinto ajustável. Foi pedido aos participantes para manter as suas atividades diárias normais durante o uso do acelerómetro. Para a categorização dos níveis de atividade física foram utilizados os pontos de corte para adultos de Freedson et al. (Freedson, Melanson, & Sirard, 1998).

3.3. Procedimentos estatísticos

Para a análise estatística foi usado o *IBM Statistical Package for Social Sciences* versão 26, para o Windows. A normalidade da distribuição das variáveis foi testada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*. Foi utilizada a estatística descritiva de acordo com a natureza das variáveis. Para as variáveis contínuas, foi utilizado a média ou mediana e desvio padrão ou percentil 25 (P25) e percentil 75 (P75). Para as variáveis categóricas, foram utilizados a frequência absoluta e relativa. As diferenças entre sexos foram testadas através do Teste-t ou de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas e o Qui-quadrado para as variáveis qualitativas.

Para verificar a associação entre a QV e a atividade física recorreu-se aos modelos de regressão linear, ajustados para o sexo, a idade e o estágio do cancro. Todos os modelos foram avaliados quanto à normalidade dos resíduos, bem como a presença de resíduos superiores a 3,3 desvios-padrão. A multicolinearidade foi analisada com recurso ao fator de inflação de variância e coeficiente de correlação. Os coeficientes de regressão não padronizados (B) e os intervalos de confiança (IC) a 95% foram utilizados para expressar a magnitude da associação.

Foi considerado o nível de significância de 0,05.

4. Resultados

Na Tabela 1 encontram-se representadas as características sociodemográficas, antropométricas e do tumor dos participantes. A amostra final é constituída por 60 indivíduos, sendo que 38 são do sexo masculino e 22 do sexo feminino. A mediana da idade dos participantes foi de 67,0 anos (P25: 62,3 anos; P75: 73,0 anos), não havendo diferenças entre sexos ($P=0,272$). No que se refere às habilitações literárias, a maioria dos inquiridos (75%) possuíam o nono ano de escolaridade ou inferior e não se verificaram diferenças significativas entre sexos ($P=0,866$).

Quanto ao estado nutricional da amostra, é possível verificar que 43,3% dos participantes tinham excesso de peso. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, sendo que a proporção de excesso de peso foi maior no sexo masculino (respetivamente, 60,5% vs. 13,6%, $P=0,002$).

Em relação aos hábitos tabagísticos podemos verificar que 27 (45%) participantes nunca foram fumadores e 25 (41,7%) já tiveram hábitos tabágicos. De salientar, que a proporção de ex-fumador foi maior no sexo masculino comparativamente com o sexo feminino (60,5% vs. 9,1%, $P<0,001$).

Face às características do tumor, verificou-se que a maioria dos inquiridos (51,7%) tinham cancro no reto. Em relação ao estágio do tumor, 38,3% dos sujeitos estavam no estágio II, sendo que 23,3% encontram-se no III. É possível ainda constatar que 17 (28,3%) pacientes efetuaram tratamento coadjuvante para o cancro, sendo que a maior parte destes realizou quimioterapia (82,4%).

No que se refere ao tempo de atividade física praticada pelos participantes, verificou-se que a amostra total despendeu mais tempo em atividade física ligeira (AFL) (146,1 min/dia; P25:103,0 min/dia; P75: 217,9min/dia). Quanto à AFV, verificou-se uma diferença significativa entre os sexos ($P=0,045$), que foi menor no sexo masculino (0,3 min/dia; P25:0,3 min/dia; P75: 0,6 min/dia).

Tabela 1 Caracterização da amostra total e por sexo

	Total (n=60)	Feminino (n=22)	Masculino (n=38)	P
Idade ^a , anos	67,0 (62,3; 73,0)	63,0 (58,2; 75,8)	68,0 (63,0; 73,0)	0,272
Habilitações literárias, n (%)				
≤9º ano	45 (75)	6 (72,7)	29 (75)	0,866
10-12ºano	6 (10,0)	2 (9,1)	4 (10,5)	
>12º ano	9 (15)	4 (18,2)	5 (13,2)	
Estado nutricional, n (%)				
Peso normal	15 (25,0)	9 (40,9)	6 (15,8)	0,002
Excesso de peso	26 (43,3)	3 (13,6)	23 (60,5)	
Obesidade	19 (31,7)	10 (45,5)	9 (23,7)	
Hábitos tabágicos, n (%)				
Não fuma/nunca fumou	27 (45,0)	19 (86,4)	8 (21,1)	<0,001
Ex-fumador	25 (41,7)	2 (9,1)	23 (60,5)	
Fumador	8 (13,3)	1 (4,5)	7 (18,4)	
Local do tumor, n (%)				
Reto	31 (51,7)	12 (54,5)	19 (50,0)	0,362
Colon	28 (46,7)	9 (40,9)	19 (50,0)	
Reto + Cólon	1 (1,7)	1 (4,5)	0 (0,0)	
Estádio, n (%)				
I	23 (38,3)	7 (31,8)	16 (42,1)	0,713
II	23 (38,3)	9 (40,9)	14 (36,8)	
III	14 (36,8)	6 (27,3)	8 (21,1)	
Tratamento oncológico, n (% sim)	17 (28,3)	8 (36,4)	9 (23,7)	0,294
Quimioterapia	14 (82,4)	8 (100,0)	6 (66,7)	0,198
Radioterapia	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (11,1)	
Quimioterapia+ radioterapia	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (22,2)	
Atividade física, min/dia				
Ligeira ^a	146,1 (103,0; 217,9)	152,0 (96,6; 249,4)	134,8 (103,3; 208,9)	0,365
Moderada ^a	23,6 (13,3; 49,7)	23,4 (10,7; 41,2)	24,0 (14,0; 53,6)	0,679
Vigorosa ^a	0,3 (0,1; 0,5)	0,3 (0,3; 0,6)	0,2 (0,1; 0,4)	0,045
Moderada a vigorosa ^a	23,9 (13,4; 50,9)	23,7 (10,9; 42,2)	24,2 (14,3; 53,8)	0,707

^aOs dados são a Mediana (P25; P75)

Na Tabela 2 encontra-se a caracterização da QV, perante as respostas dos participantes ao questionário EORTC-QLQ-C30.

Segundo o questionário sobre a QV no que se refere à escala geral de saúde global verificou-se uma diferença significativa de valores entre sexos, tendo o sexo masculino um score total mais elevado comparativamente com o sexo feminino ($P=0,026$).

No que se refere à escala funcional, verificou-se que, de uma forma geral, os participantes obtiveram valores elevados, tendo uma mediana de 86,7 (P25:77,8; P75: 97,8) pontos. Verificou-se uma diferença significativa entre os sexos, existindo uma pontuação superior por parte do sexo masculino comparativamente ao sexo feminino (respetivamente, 91,1 pontos vs. 81,1 pontos, $P=0,010$). Perante as 5 subescalas funcionais, verificaram-se pontuações superiores no sexo masculino comparativamente com o sexo feminino para a função física ($P=0,011$), função (P=0,019) e emocional ($P=0,007$).

Face aos itens e escala de sintomas, podemos verificar que os valores são muito baixos, sendo as pontuações menores no sexo masculino (7,7 pontos; P25: 2,6 pontos; P75: 10,9 pontos) comparativamente com o sexo feminino (11, 5 pontos; P25:7,0 pontos; P75: 21,2 pontos), ($P=0,037$). O sintoma mais relatado pelos pacientes foi a fadiga (feminino: 16,7 (0,0;33,3) pontos; masculino 11,1 (0,0; 22,2) pontos, $P=0,130$).

Tabela 2 Caracterização da Qualidade de Vida para a amostra total e por sexo

	Total (n=60)	Feminino (n=22)	Masculino (n=38)	P
Estado Geral de Saúde	66,7 (50,0; 83,3)	58,3 (50,0; 75,0)	75,0 (58,3; 83,3)	0,026
Escala Funcional	86, 7 (77,8; 97,8)	81,1 (61,1; 87,8)	91,1 (81,1; 97,8)	0,010
Função Física	93,3 (73,3; 100,0)	76,7 (65,0; 93,3)	93,3 (85,0; 100,0)	0,011
Função	100,0 (83,3;100,0)	91,7 (50,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	0,019
Função Emocional	91,7 (66,7; 100,0)	66,7 (62,5; 91,7)	91,7 (75,0; 100,0)	0,007
Função Social	100,0 (70,8; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100 (83,3; 100,0)	0,260
Função Cognitiva	100,0 (70,8; 100,0)	83,3 (62,5; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)	0,087
Escala de Sintomas	7,7 (2,6; 15,4)	11, 5 (7,0; 21,2)	7,7 (2,6; 10,9)	0,037
Fadiga	11,1 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 22,2)	0,130
Dor	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 16,7)	0,165
Náuseas e vômitos	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,133
Insónia	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,581
Dispneia	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,423
Falta de apetite	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,205
Obstipação	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,424
Diarreia	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,586
Dificuldade financeira	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,828

A Tabela 3 mostra a associação entre a AFL e AFMV e a QV em pacientes sobreviventes de CCR.

No modelo não ajustado (Modelo 1), verificou-se que o tempo em atividades físicas de baixa intensidade apresentou associação positiva com a escala funcional, e ainda, associação negativa com a escala de sintomas. A prática de atividade física de baixa intensidade foi positivamente associada com a função física, a função, a função cognitiva e a função social ($P < 0,05$, para todos). Para a escala dos sintomas, verificou-se apenas uma associação negativa para a fadiga (B: -0,122; IC 95%: -0,194; -0,050; $P = 0,001$).

No modelo ajustado para as variáveis confundidoras (Modelo 2), verificou-se que o tempo em AFL apresentou associações positivas com a escala geral, a escala funcional, e também associação negativa com a escala de sintomas. A AFL foi positivamente associada com as 5 funções da escala funcional (função física, função, emocional, cognitiva e social) ($P < 0,05$ para todos). No que se refere à escala de sintomas, a AFL foi inversamente associada a fadiga (B: -0,142; IC 95%: -0,219; -0,065; $P = 0,001$) e a dor (B: -0,087; IC 95%: -0,170; -0,004; $P = 0,041$).

Relativamente à AFMV, verificou-se associações positivas, para o modelo 1, com o estado geral de saúde (B: 0,240; IC 95%: 0,061; 0,418; $P = 0,009$), a escala funcional (B: 0,319; IC 95%: 0,152; 0,485; $P < 0,001$), nomeadamente na função física, na função e na social ($P < 0,05$ para todos). Na sintomatologia, verificou-se uma associação negativa com a dor e a fadiga ($P < 0,05$ para os dois).

No modelo 2, pode-se verificar que o tempo em AFMV, foi positivamente associado com o estado geral de saúde (B: 0,21; IC 95%: 0,033; 0,390; $P = 0,021$), a escala funcional (B: 0,294; IC 95%: 0,123; 0,465; $P = 0,001$) e as funções físicas, funcionais e sociais ($P < 0,05$ em todos). Verificou-se uma associação negativa entre a AFMV e a escala de sintomatologia, (B: -0,156; IC95%: -0,266; -0,047; $P = 0,006$) e a fadiga e a dor ($P < 0,05$ nos dois).

Tabela 3 Associação entre a atividade física (ligeira e moderada a vigorosa) e a Qualidade de Vida

	Atividade física ligeira						Atividade física moderada a vigorosa					
	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 1			Modelo 2		
	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P
Estado Geral de Saúde	0,063	-0,001; 0,128	0,054	0,078	0,016; 0,141	0,015	0,240	0,061; 0,418	0,009	0,211	0,033; 0,390	0,021
Escala Funcional	0,111	0,052; 0,170	<0,001	0,130	0,074; 0, 186	<0,001	0, 319	0,152; 0,485	<0,001	0,294	0,123; 0,465	0,001
Função Física	0,142	0,070; 0,213	<0,001	0,152	0,086; 0,217	<0,001	0,430	0,231; 0,630	<0,001	0,370	0,174; 0,565	<0,001
Função	0,148	0,056; 0,239	0,002	0,175	0,083; 0,268	<0,001	0,418	0,158; 0,677	0,002	0,405	0,130; 0,679	0,005
Função Emocional	0,067	-0,008; 0,142	0,080	0,099	0,024; 0,174	0,011	0,176	-0,038; 0,390	0,105	0,178	-0,043; 0,399	0,112
Função Cognitiva	0,107	0,009; 0,206	0,034	0,117	0,012; 0,223	0,030	0,263	-0,020; 0,546	0,068	0,246	-0,059; 0,552	0,112
Função Social	0,090	0,017; 0,164	0,017	0,105	0,026; 0,183	0,010	0,280	0,074; 0,487	0,009	0,271	0,046; 0,496	0,019
Escala de sintomas	-0,052	-0,088; -0,016	0,006	-0,063	-0,100; -0,025	0,002	-0,159	-0,261; -0,057	0,003	-0,156	-0,266; -0,047	0,006
Fadiga	-0,122	-0,194; -0,050	0,001	-0,142	-0,219; -0,065	0,001	-0,393	-0,592; -0,194	<0,001	-0,408	-0,625; -0,190	<0,001
Dor	-0,075	-0,156; 0,005	0,067	-0,087	-0,170; -0,004	0,041	-0,300	-0,523; -0,077	0,009	-0,268	-0,502; -0,035	0,025
Náuseas e vômitos	-0,021	-0,047; 0,006	0,123	-0,027	-0,053; -0,002	0,06	-0,054	-0,129; 0,021	0,154	-0,065	-0,138; 0,007	0,077

IC, intervalo de confiança. Modelo 1 – não ajustado; Modelo 2 – ajustado para a idade, sexo e estágio do cancro

A Tabela 4 mostra a associação entre a atividade física moderada ou vigorosa e a QV em pacientes sobreviventes de CCR.

No Modelo 1, verificou-se que a atividade física moderada (AFM) apresentou associações positivas com o estado de saúde geral (B: 0,250; IC95%: 0,066; 0,433; $P=0,009$), e com a escala funcional (B: 0,331; IC 95%: 0,159; 0,503; $P<0,001$). A prática de AFM foi positivamente associada com a função física, função e social ($P<0,05$ para todos). Para a escala de sintomas, a AFM foi negativamente associada com a fadiga (B: -0,408; IC 95%: -0,613; -0,203; $P<0,001$) e a dor (B: -0,313; IC 95%: -0,543; -0,083; $P=0,009$).

Após ajuste para os confundidores (Modelo 2), verificou-se que a associação positiva entre a AFM e o estado de saúde geral e a escala funcional, e a associação negativa com a escala de sintomas permaneceram significativas. O tempo em AFM foi positivamente associada com a função física, social e função ($P<0,05$ para todos). Foram verificadas associações negativas para a fadiga e a dor ($P<0,05$ para todos).

No que se refere à AFV, não se verificaram associações estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados da QV ($P>0,05$, para todos).

Tabela 4 Associação entre a atividade física (moderada e vigorosa) e a Qualidade de Vida.

	Atividade física moderada						Atividade física vigorosa					
	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 1			Modelo 2		
	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P	B	IC 95%	P
Estado Geral de Saúde	0,250	0,066; 0,433	0,009	0,219	0,034; 0,404	0,021	1,600	-2,003; 5,203	0,378	1,899	-1,453; 5,250	0,261
Escala Funcional	0,331	0,159; 0,503	<0,001	0,305	0,128; 0,481	0,001	2,492	-1,027; 6,012	0,162	2,746	-0,580; 6,071	0,104
Função Física	0,450	0,245; 0,655	<0,001	0,387	0,185; 0,588	<0,001	2,407	-1,942; 6,755	0,273	2,691	-1,210; 6,591	0,172
Função	0,436	0,169; 0,703	0,002	0,423	0,140; 0,707	0,004	2,834	-2,514; 8,182	0,293	2,817	-2,474; 8,107	0,291
Função Emocional	0,179	-0,042; 0,400	0,110	0,180	-0,049; 0,409	0,120	2,512	-1,629; 6,652	0,230	2,886	-1,126; 6,898	0,155
Função Cognitiva	0,272	-0,020; 0,5464	0,067	0,254	-0,062; 0,570	0,113	2,486	-3,061; 8,033	0,373	2,849	-2,745; 8,444	0,312
Função Social	0,291	0,078; 0,504	0,008	0,281	0,048; 0,514	0,019	2,334	-1,831; 6,498	0,267	2,427	-1,797; 6,551	0,254
Escala de sintomas	-0,165	-0,269; -0,060	0,003	-0,162	-0,275; -0,049	0,006	-1,474	-3,548; 0,599	0,160	-1,573	-3,645; 0,499	0,134
Fadiga	-0,408	-0,613; -0,203	<0,001	-0,425	-0,650; -0,200	<0,001	-3,262	-7,479; 0,954	0,127	-3,327	-7,648; 0,993	0,128
Dor	-0,313	-0,543; -0,083	0,009	-0,279	-0,521; -0,038	0,024	-1,977	-6,484; 2,530	0,384	-2,347	-6,720; 2,025	0,287
Náuseas e vômitos	-0,056	-0,134; 0,021	0,149	-0,069	-0,144; 0,006	0,071	-0,465	-1,923; 0,993	0,526	-0,313	-1,658; 1,032	0,643

IC, intervalo de confiança. Modelo 1 – não ajustado; Modelo 2 – ajustado para a idade, sexo e estágio do cancro

5. Discussão

No presente estudo foram encontradas associações positivas entre a AFL, AFMV e AFM e a QV. Verificaram-se associações benéficas na função física, função e social, assim como, da fadiga e de dor, com o tempo em AFL, AFM e AFMV. É de salientar que os resultados sugerem um efeito benéfico da AFL com todos os domínios da QV (estado geral de saúde, escalas funcionais e escalas de sintomas) menos para o item nos sintomas das náuseas e vômitos.

A literatura vai ao acordo dos nossos resultados, uma revisão recente, verificou que dos estudos incluídos (nove transversais e um prospetivo), sete relataram que a AFMV e AFL estavam associada a uma maior QV em sobreviventes de cancro de longa duração (Eyl, Xie, Koch-Gallenkamp, Brenner, & Arndt, 2018). Anteriormente, outra revisão sistemática, publicada em 2012, procurou analisar a importância da atividade física em pacientes com cancro avançado. Concluíram que, da análise de 16 artigos, a prática de atividades como, por exemplo, trabalhos domésticos e caminhada (AFL) yoga e atividades aquáticas aeróbias (AFMV) podem diminuir problemas psicológicos como a ansiedade, stress e a depressão, assim como, problemas físicos e sociais, como a fadiga, relacionamentos, constipações e insónias (Albrecht & Taylor, 2012).

Nos estudos sobre a associação da atividade física com a QV, verifica-se, globalmente, que a AFMV está associada positivamente à QV, com resultados similares ao nosso estudo, em específico na função física, função e social. Por exemplo, um estudo transversal efetuado com 593 sobreviventes de CCR, procurou avaliar a influência da atividade física na QV desta população. Como principais resultados, destaca-se a associação positiva entre a QV (função física e geral) e a AFMV, em comparação com a população que não esteve fisicamente ativa (Rodriguez, Hawkins, Berkowitz, & Li, 2015). Um estudo de desenho transversal realizado na Holanda, investigou a relação da prática de AFMV com QV em sobreviventes de cancro holandeses (n=145). O estudo concluiu que os pacientes que praticavam natação ou uma caminhada rápida (AFMV) apresentavam melhor função física, com uma menor incapacidade física (-1,1 pontos), e consequentemente menor fadiga (-4,0 pontos) (Eline H Roekel et al., 2016). Outro estudo transversal, com 938 idosos sobreviventes de cancro, apresentou alguns resultados similares ao nosso, por exemplo para a AFMV, verificou uma associação positiva para QV na função física. No que se refere à AFL não verificaram associações, no entanto, na

AFMV, os pacientes também relataram melhorias na QV na função social (Thraen-Borowski, Trentham-Dietz, Edwards, Koltyn, & Colbert, 2013). Adicionalmente, um outro estudo transversal em sobreviventes de cancro do cólon (n=178), os participantes relataram pontuações significativamente melhores na QV, nomeadamente na saúde geral, na função física, e no bem-estar geral com a prática de AFMV (Vallance, Boyle, Courneya, & Lynch, 2014). Relativamente aos estudos experimentais sobre o efeito da AFMV na QV, Irwin et al. (2017) aplicaram um programa de exercício designado de LIVE STRONG (programa criado nos EUA) supervisionado por instrutores da YMCA (*Youth Community & Sports Centre*), com sessões de treino de intensidade moderada a vigorosa, com o aquecimento, trabalho aeróbio, exercícios de reforço muscular e relaxamento para sobreviventes de cancro. O estudo teve a duração de 6 meses e contou com 186 participantes sobreviventes de cancro (95 realizaram o programa de exercícios YMCA e 91 pertencem ao grupo de controlo). Após os 3 meses de intervenção, verificou-se melhorias no grupo experimental comparativamente ao grupo de controlo na aptidão física, com uma diferença de 28,9 metros no teste de caminhada de 6 minutos, e com uma diferença entre grupos de 2,6 pontos na QV geral (Irwin et al., 2017). Adicionalmente, um outro estudo experimental realizado na Holanda com pacientes sobreviventes de CCR, na qual foram encorajados e incentivados a realizar pelo menos 150 minutos de AFMV verificaram que no final da intervenção, valores mais altos para a QV do que os iniciais, nomeadamente na QV geral (13,7 pontos a mais), na função física (26,0 pontos mais elevado), função (24,2 pontos superiores) e na função social (14,8 pontos a mais) nos pacientes que realizaram a AFMV (Husson, Mols, Ezendam, Schep, & van de Poll-Franse, 2015).

No nosso estudo, a AFMV apresentou também associações negativas com os domínios da fadiga e da dor. A evidência vai de acordo com os resultados no nosso estudo, tal como numa revisão sistemática de 2017, demonstrou que a prescrição de treinos de resistência de força e exercícios aeróbios melhorou a fadiga relacionada ao cancro. De forma isolada, os treinos de resistência, foram mais eficazes nas melhorias da fadiga relacionada com o cancro e na QV geral e funcional do que os exercícios de treino aeróbicos (Baguley, Bolam, Wright, & Skinner, 2017). Adicionalmente, uma meta-análise de 2017, faz referência que a prática de exercício físico e as intervenções psicológicas são eficazes para reduzir a fadiga relacionada ao cancro, durante e após o tratamento e são significativamente melhores do que as opções farmacológicas

disponíveis (Mustian, Alfano, Heckler, Kleckner, Kleckner, Leach, Mohr, Palesh, Peppone, Piper, Scarpato, Smith, Sprod, & Miller, 2017). Um estudo experimental realizado em 2015, com 230 mulheres com cancro da mama, investigou os efeitos da AFL e da AFMV na aptidão e na fadiga. O estudo consistiu em três grupos, um grupo de controlo, um grupo de AFL (exercícios como caminhada de 30 minutos por dia) e um terceiro grupo que realizou AFMV (exercícios aeróbicos e de resistência de 50 minutos por dia). Como principais resultados o estudo destacou que nos grupos de AFL e AFMV apresentaram menor declínio na aptidão cardiorrespiratória, melhor função física e menos dor em comparação com o grupo de controlo. Os participantes do grupo da AFMV, tiveram maior força muscular e menor fadiga física comparativamente com os outros dois grupos. Quanto à retoma das atividades profissionais, após o tratamento, os dois grupos de intervenção voltaram mais cedo, bem como por mais horas por semana do que o grupo de controlo. (Van Waart et al., 2015). Por outro lado, Gaskin et al. (2016) contrariamente aos nossos resultados, verificaram que o aumento de AFMV entre 15 e 33 minutos/dia não foi estatisticamente significativo na redução de sintomas associados à QV, por exemplo, na fadiga e na dor. Adicionalmente, não se verificaram associações significativas entre a AFMV e a função física, a função e a função social. Os autores referem que a atividade física poderia ser mais eficaz em pacientes que apresentassem níveis iniciais mais elevados de sintomas (Gaskin et al., 2016).

O nosso estudo também verificou associações positivas da AFL com a QV nos domínios da função física, função, cognitiva, emocional e social, e associações negativas com fadiga e a dor. Similarmente, um estudo transversal em 151 pacientes com CCR verificou associações positivas para entre a AFL e a QV quanto à função funcional, nomeadamente, na função física e na função e associação negativa com a incapacidade (E. Roekel et al., 2015). Johnson et. al., em 2009, já tinha referido tal como, se evidenciou no nosso estudo, que a AFL trazia benefícios em diversos patamares, no que se refere à função dos idosos sobreviventes de CCR. Para participar no estudo tinham de ter idade superior a 65 anos (n=843 participantes), logo a AFL foi a principal atividade praticada pelos participantes devido a outras patologias crónicas apresentadas. O estudo mostrou associações positivas entre as AFL (como, caminhada, jardinagem e tarefas domésticas leves) e a função cognitiva e emocional (Johnson, Trentham-Dietz, Koltyn, & Colbert, 2009). Por outro lado, Conroy et al. (2017) procuraram analisar a associação de diferentes níveis de atividade física (AFL e AFMV) com QV mental em sobreviventes de cancro

com idade superior 65 anos. Participaram no estudo 641 sobreviventes com sobrepeso e com pós-diagnóstico de cancro da mama, próstata ou CCR. Os autores verificaram que, as mulheres que praticaram AFL, foi positivamente associada à QV mental, sendo relatado que o principal motivo desta associação se deveu à participação social nas atividades, como o tai chi. E nos homens, para além da mesma associação positiva para a AFL, a prática de AFMV (prática de natação) foi associada positivamente com a QV mental. A AFV, à semelhança do nosso estudo, não foi associada significativamente com a QV mental (Conroy et al., 2017). Adicionalmente, um estudo de intervenção realizado por Blair et al. (2014) procurou testar a hipótese de que a prática de AFL tem um impacto benéfico na QV da população mais idosa, visto que a prática de AFMV, não está acessível a toda a população, devido a comorbidades individuais moderadas-graves relacionadas com a idade. No estudo participaram 641 sobreviventes de cancro da mama, da próstata e CCR com 65 anos ou mais, sendo igual à mediana do nosso estudo. Os autores concluíram, que a AFL (por exemplo, trabalho doméstico leve e caminhada) foi associada a pontuações mais altas na medida da função física avançada (realização de atividades diárias como subir escadas e caminhar a milha). Isto é, os autores, após a intervenção, concluíram que os sobreviventes que aumentaram a AFL, mas diminuíram ou permaneceram estáveis a AFMV, apresentaram valores mais elevados na função física avançada, nomeadamente na função de extremidade inferior avançada (nas atividades que exigem esforço avançado dos membros inferiores) (Blair et al., 2014).

O nosso estudo também verificou associações negativas entre a AFL e a fadiga e a dor. Similarmente, um estudo de coorte prospetivo com 325 sobreviventes de CCR verificou que níveis elevados de AFL estavam associados longitudinalmente a uma melhor QV global ($\beta = 1,67$, IC 95% 0,71; 2,63) e menos fadiga ao longo do tempo ($\beta = -1,22$, IC 95% - 2,37; - 0,07) (E H Van Roekel et al., 2020). Contrariamente, um estudo prospetivo reportou que a AFL não foi associada com todas as escalas funcionais da QV e o estado geral de saúde. No que se refere, à AFL associada à fadiga também não foram verificadas associações estatisticamente significativas. No entanto, para a AFMV, verificaram associações positivas com a QV, por exemplo, os sobreviventes relataram um melhor bem-estar físico (Phillips et al., 2015).

No que se refere à AFM, na literatura encontramos evidências com resultados semelhantes ao nosso, isto é, associações positivas com a QV e negativas para a fadiga e dor. Um ensaio clínico randomizado com 46 pacientes com CCR, procuraram analisar

associações entre a AFM e a QV, ao longo de 12 meses. Após a intervenção o grupo de atividade física teve melhorias significativas na aptidão física em comparação com o grupo de controlo e melhorias na função social em apenas 3 meses de intervenção. E, por fim, ao contrário do nosso estudo, não foram encontradas diferenças significativas para a fadiga e para a função física entre os dois grupos (Pinto, Papandonatos, Goldstein, Marcus, & Farrell, 2013). Por outro lado, um estudo prospetivo de base populacional alemã (n=1781 indivíduos com diagnóstico de CCR) não encontrou associações entre a AFL ou AFM e a fadiga física e cognitiva. Adicionalmente, a AFV foi associada positivamente com afadiga física, a fadiga cognitiva e a fadiga afetiva (Eyl et al., 2020). Da mesma forma, um estudo piloto randomizado controlado com 18 sobreviventes de cancro do cólon verificou associações significativas entre a atividade física e a tolerância ao exercício aeróbio e o desempenho sentar-levantar da cadeira. No que se refere à QV, não se verificou uma diferença significativa na fadiga entre os dois grupos que praticaram ou não atividade física (Bourke et al., 2011).

A este estudo estão presentes algumas limitações. Uma das limitações refere-se ao desenho do estudo ser transversal, não podendo ser estabelecido uma relação de causa-efeito. Outra limitação neste estudo, é a aplicação de um questionário para a QV, que em qualquer estudo está sempre inerente a alguma margem de erro, independentemente de qual seja a faixa etária que é aplicado.

6. Conclusão

Os resultados estudo sugerem que a atividade física, particularmente a AFL e AFMV, está associada a maior QV em sobreviventes de CCR.

Com os presentes resultados destaca-se a necessidade de encorajar os profissionais de saúde a promover a prática adequada de atividade física entre os sobreviventes de cancro. É importante privilegiar esta prática, de forma a ajudar estes indivíduos, e, consequentemente a melhorar e/ou a aumentar a QV dos sobreviventes de CCR.

Dada a informação disponível na literatura, são necessários estudos mais específicos ao CCR, visto que a variabilidade da informação disponível é maioritariamente concentrada no cancro da mama e da próstata. Em termos de saúde pública, torna-se assim fundamental perceber e aprofundar a relação entre a prática de atividade física e QV em sobreviventes de CCR. Assim, são necessários ensaios clínicos randomizados, que permitem verificar o efeito causal da atividade física na QV em sobreviventes de CCR e os mecanismos subjacentes. Adicionalmente, são necessários estudos prospetivos para examinar o efeito a longo prazo da prática de atividade física na QV.

7. Referências Bibliográficas

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... Takeda, F. (1993). The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- Abar, L., Vieira, A. R., Aune, D., Sobiecki, J. G., Vingeliene, S., Polemiti, E., ... Norat, T. (2018, August 1). Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. *European Journal of Nutrition*, Vol. 57, pp. 1701–1720. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1557-1>
- Albrecht, T. A., & Taylor, A. G. (2012). Physical activity in patients with advanced-stage cancer: A systematic review of the literature. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 16(3), 293–300. <https://doi.org/10.1188/12.CJON.293-300>
- Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., ... Arnold, & D. (2020). *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up y on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
- Baguley, B. J., Bolam, K. A., Wright, O. R. L., & Skinner, T. L. (2017). The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*, 9(1003), 1–30. <https://doi.org/10.3390/nu9091003>
- Betof, A. S., Lascola, C. D., Weitzel, D., Landon, C., Scarbrough, P. M., Devi, G. R., ... Dewhirst, M. W. (2015). Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia, and chemotherapeutic response by exercise. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(5), 1–5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>
- Blair, C. K., Morey, M. C., Desmond, R. A., Cohen, H. J., Sloane, R., Snyder, D. C., & Demark-Wahnefried, W. (2014). Light-intensity activity attenuates functional decline in older cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 46(7), 1375–1383. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000241>
- Bluethmann, S. M., Mariotto, A. B., & Rowland, J. H. (2016). Anticipating the “silver tsunami”: Prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*,

- 25(7), 1029–1036. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0133>
- Bourke, L., Thompson, G., Gibson, D. J., Daley, A., Crank, H., Adam, I., ... Saxton, J. (2011). Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: A randomized controlled pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(5), 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.12.020>
- Brandenburg, D., Korsten, J. H. W. M., Berger, M. Y., & Berendsen, A. J. (2018). The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 393–403. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3920-4>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., & Wittekind, C. (2016). TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS. In UICC (Ed.), *Union for International Cancer Control* (8th Edition).
- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, Physical Activity, and Exercise. In *Comprehensive Physiology* (Vol. 2, pp. 2775–2809). <https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>
- Carethers, J. M. (2015). Screening for Colorectal Cancer in African Americans: Determinants and Rationale for an Earlier Age to Commence Screening. *Physiology & Behavior*, 60(3), 711–721. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3443-5>. Screening
- Chang, P. S., & Knobf, T. (2019). Qigong Exercise and Tai Chi in Cancer Care. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(4), 315–317. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_34_19
- Coelho-Ravagnani, C. de F., Melo, F. C. L., Ravagnani, F. C. P., Burini, F. H. P., & Burini, R. C. (2013). Estimativa do equivalente metabólico (MET) de um protocolo de exercícios físicos baseada na calorimetria indireta. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 19(2), 134–138. <https://doi.org/10.1590/s1517-86922013000200013>
- Cong, Y. J., Gan, Y., Sun, H. L., Deng, J., Cao, S. Y., Xu, X., & Lu, Z. X. (2014). Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *British Journal of Cancer*, 110(3), 817–826.

- <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.709>
- Conroy, D. E., Wolin, K. Y., Blair, C. K., & Demark-Wahnefried, W. (2017). Gender-Varying Associations between Physical Activity Intensity and Mental Quality of Life in Older Cancer Survivors. *HHS Public Access*, 25(11), 3465–3473. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3769-6>
- Cramer, L., Hildebrandt, B., Kung, T., Wichmann, K., Springer, J., Doehner, W., ... Von Haehling, S. (2014). Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(13), 1310–1319. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.948>
- Dashti, S. G., Win, A. K., Hardikar, S. S., Glombicki, S. E., Mallenahalli, S., Thirumurthi, S., ... Pande, M. (2018). Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*, 143(9), 2250–2260. <https://doi.org/10.1002/ijc.31611>
- De Mattia, E., Cecchin, E., & Toffoli, G. (2015). Pharmacogenomics of intrinsic and acquired pharmacoresistance in colorectal cancer: Toward targeted personalized therapy. *Drug Resistance Updates*, 20, 39–70. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2015.05.003>
- DGS. (2013, December 5). Orientação da Direção-Geral da Saúde. Retrieved August 12, 2021, from Procedimentos Antropométricos na Pessoa Adulta website: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp2020/wp-content/uploads/2020/01/Orientação-para-a-avaliação-antrópica-no-adulto.pdf>
- DGS. (2016). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - Doenças Oncológicas em Números 2015. In *Programa Nacional para as Doenças Oncológicas*. <https://doi.org/ISSN: 2183-0746>
- Direção Geral de Saúde. (2017). PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS ONCOLÓGICAS 2017. In *Direção-Geral da Saúde*. Retrieved from www.dgs.pt
- Dirven, L., van de Poll-Franse, L. V., Aaronson, N. K., & Reijneveld, J. C. (2015). Controversies in defining cancer survivorship. *The Lancet Oncology*, 16(6), 610–612. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70236-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70236-6)
- ESMO. (2016). Cancro Colorretal: Um Guia Para O Doente. *Anticancer Fund*, 1–51.
- Eyl, R. E., Thong, M. S. Y., Carr, P. R., Jansen, L., Koch-Gallenkamp, L., Hoffmeister, M., ... Arndt, V. (2020). Physical activity and long-term fatigue among colorectal

- cancer survivors - A population-based prospective study. *BMC Cancer*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06918-x>
- Eyl, R. E., Xie, K., Koch-Gallenkamp, L., Brenner, H., & Arndt, V. (2018). Quality of life and physical activity in long-term (≥ 5 years post-diagnosis) colorectal cancer survivors-systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(112), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0934-7>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... Bray, F. (2019, April 15). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, Vol. 144, pp. 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Ferlay, Jacques, Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Ferreira, N., Belga Sara, & Matinho, R. T. (2012, March 30). Pólipos do cólon | Programa Harvard Medical School Portugal. Retrieved February 1, 2021, from <https://hmsportugal.wordpress.com/2012/03/30/polipos-do-colon/>
- Franceschini, J., Jardim, J. R., Fernandes, A. L. G., Jamnik, S., & Santoro, I. L. (2010). Reprodutibilidade da versão em português do Brasil do European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 36(5), 595–602. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000500011>
- Freedson, P. S., Melanson, E., & Sirard, J. (1998). Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(5), 777–781. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000001691>
- Gaskin, C. J., Craike, M., Mohebbi, M., Salmon, J., Courneya, K. S., Broadbent, S., & Livingston, P. M. (2016). Associations of objectively measured moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behavior with quality of life and psychological well-being in prostate cancer survivors. *Cancer Causes and Control*, 27(9), 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0787-5>
- Genoni, A., Lyons-Wall, P., Lo, J., & Devine, A. (2016). Cardiovascular, metabolic effects and dietary composition of ad-libitum paleolithic vs. Australian guide to healthy eating diets: A 4-week randomised trial. *Nutrients*, 8(5), 1–13.

<https://doi.org/10.3390/nu8050314>

- Globocan. (2020). Portugal: Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. Retrieved March 3, 2021, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rö Del, C., Cervantes, A., & Arnold, & D. (2017). *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* †. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>
- Gulati, R., Tsodikov, A., Etzioni, R., Hunter-Merrill, R. A., Gore, J. L., Mariotto, A. B., & Cooperberg, M. R. (2014). Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. *Cancer*, 120(22), 3519–3526. <https://doi.org/10.1002/cncr.28932>
- Gupta, D., Lis, C. G., Granick, J., Grutsch, J. F., Vashi, P. G., & Lammersfeld, C. A. (2006). Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(7), 704–709. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.08.020>
- Haggar, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(4), 191–197. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242458>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., ... Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1423–1434. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>
- Haykowsky, M. J., Mackey, J. R., Thompson, R. B., Jones, L. W., & Paterson, D. I. (2009). Adjuvant Trastuzumab Induces Ventricular Remodeling Despite Aerobic Exercise Training. *Clin Cancer Res*, 15(15), 4963–4967. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0628>
- Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J. F., & Pedersen, B. K. (2018). Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metabolism*, 27(1), 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>
- Horodyska, K., Luszczynska, A., Hayes, C. B., Shea, M. P. O., Langøien, L. J., Roos, G.,

- ... Brug, J. (2015). Implementation conditions for diet and physical activity interventions and policies: an umbrella review. *BMC Public Health*. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2585-5>
- Husson, O., Mols, F., Ezendam, N. P. M., Schep, G., & van de Poll-Franse, L. V. (2015). Health-related quality of life is associated with physical activity levels among colorectal cancer survivors: a longitudinal, 3-year study of the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*, 9(3), 472–480. <https://doi.org/10.1007/s11764-014-0423-x>
- Huxley, R. R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C. L., & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, 125(1), 171–180. <https://doi.org/10.1002/ijc.24343>
- IARC. (2020). *Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site*.
- INE. (2018). Portal do INE. Retrieved February 2, 2021, from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008281&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt
- Interdonato C., G., & Greguol, M. (2010). Qualidade de vida percebida por indivíduos fisicamente ativos e sedentários. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 18(1), 61–67.
- Irwin, M. L., Cartmel, B., Harrigan, M., Li, F., Sanft, T., Shockro, L., ... Ligibel, J. A. (2017). Effect of the LIVESTRONG at the YMCA Exercise Program on Physical Activity, Fitness, Quality of Life, and Fatigue in Cancer Survivors. *Cancer*, 123, 1249–1258. <https://doi.org/10.1002/cncr.30456>
- Johnson, B. L., Trentham-Dietz, A., Koltyn, K. F., & Colbert, L. H. (2009). Physical Activity and Function in Older, Long-term Colorectal Cancer Survivors. *Cancer Causes & Control*, 20(5), 775–784. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9292-9>
- Jones, J. M., Olson, K., Catton, P., Catton, C. N., Fleshner, N. E., Krzyzanowska, M. K., ... Howell, D. (2016). Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 10(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0450-2>
- Karavasiloglou, N., Pestoni, G., Wanner, M., Faeh, D., & Rohrmann, S. (2018). Healthy lifestyle is inversely associated with mortality in cancer survivors: Results from the

- third national health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *PLoS ONE*, 14(6), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218048>
- Kayl, A. E., & Meyers, C. A. (2006). Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 18(1), 24–28. <https://doi.org/10.1097/01.gco.0000192996.20040.24>
- Kleckner, I. R., Kamen, C., Gewandter, J. S., Mohile, N. A., Heckler, C. E., Culakova, E., ... Mustian, K. M. (2018). Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 26(4), 1019–1028. <https://doi.org/10.1007/S00520-017-4013-0>
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2010). Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. 8th edn. Saunders Elsevier. In *Elsevier Health Sciences*.
- Labianca, R., Nordlinger, B., Beretta, G. D., Mosconi, S., Mandalà, M., Cervantes, A., & Arnold, D. (2013). *Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † on behalf of the ESMO Guidelines Working Group **. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt354>
- Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2015). Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*, 54(5), 635–654. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.998275>
- Liga Portuguesa Contra o Cancro. (2016). Estadiamento - Cancro do Cólon e do Recto : Liga Portuguesa Contra o Cancro. Retrieved October 23, 2020, from <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-colon-e-do-recto-estadiamento/>
- Lynch, B. M., Cerin, E., Owen, N., Hawkes, A. L., & Aitken, J. F. (2008). Prospective relationships of physical activity with quality of life among colorectal cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(27), 4480–4487. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7917>
- Lynch, B. M., Van Roekel, E. H., & Vallance, J. K. (2016). Physical activity and quality of life after colorectal cancer: overview of evidence and future directions. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*, 1(1), 9–23. <https://doi.org/10.1080/23809000.2016.1129902>
- Marley, A. R., & Nan, H. (2016). Epidemiology of colorectal cancer. *The Journal of the*

- Japanese Society of Internal Medicine*, 7(3), 105–114.
<https://doi.org/10.2169/naika.96.200>
- Marrucho, B. (2017). *Farmacogenómica do cancro colo-retal Farmacogenómica do cancro colo-retal*.
- Matias, M., Baciarello, G., Neji, M., Di Meglio, A., Michiels, S., Partridge, A. H., ... Vaz-Luis, I. (2019). Fatigue and physical activity in cancer survivors: A cross-sectional population-based study. *Cancer Medicine*, 8(5), 2535–2544.
<https://doi.org/10.1002/cam4.2060>
- Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E. L., Holmes, M. D., Chan, A. T., Chan, J. A., Colditz, G. A., & Fuchs, C. S. (2006). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(22), 3527–3534.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.0855>
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., ... Siegel, R. L. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 363–385.
<https://doi.org/10.3322/caac.21565>
- Mooney, K., Mary, ;, Morgan, A., Moslehi, J. J., O’connor, T., Overholser, L., ... Montoya, J. G. (2014). Survivorship: Healthy Lifestyles, Version 2.2014 Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Categories of Evidence and Consensus. In *JNCCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (Vol. 12).
- Morales-Oyarvide, V., Meyerhardt, J. A., & Ng, K. (2016). Vitamin D and physical activity in patients with colorectal cancer: Epidemiological evidence and therapeutic implications. *Cancer Journal (United States)*, 22(3), 223–231.
<https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000197>
- Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., ... Author, C. (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 3(7), 961–968. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>
- Nacional Cancer Institute. (2017). NIH - SEER Cancer Statistics Review 1975-2017. Retrieved February 17, 2021, from https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/browse_csr.php?sectionSEL=6&pageSEL=sect_06_table.11
- Naghavi, M. (2015). Europe PMC Funders Group The Global Burden of Cancer 2013.

- JAMA Oncology*, 1(January 2014), 505–527.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>.The
- Nakagawa, H., Sasai, H., & Tanaka, K. (2020). medicina Physical Fitness Levels among Colon Cancer Survivors with a Stoma: A Preliminary Study. *Medicina*, 56(601), 1–9. <https://doi.org/10.3390/medicina56110601>
- Negrei, C., Hudita, A., Ginghina, O., Galateanu, B., Voicu, S. N., Stan, M., ... Tsatsakis, A. M. (2016). Colon cancer cells gene expression signature as response to 5-fluorouracil, oxaliplatin, and folinic acid treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 7(172), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00172>
- Olaya-contreras, P., Bastidas, M., & Arvidsson, D. (2015). *Colombian Children With Overweight and Obesity Need Additional Motivational Support at School to Perform Health-Enhancing Physical Activity*. 604–609.
- Oliveira, I. K. F., Pereira, M. D., Aires, I. O., Lima, C. H. R., & Teixeira, N. do S. C. C. de A. (2019). Probióticos, simbióticos e sua relação com o câncer colorretal. *Research, Society and Development*, 8(11), e158111447. <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i11.1447>
- Passarelli, M. N., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A., Titus, L. J., Egan, K. M., ... Willett, W. C. (2016). Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1315–1322. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9328>
- Phillips, S. M., Awick, E. A., David, C. E., Pellegrini, C. A., Mailey, E. L., & Mcauley, E. (2015). Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Behavior and Quality of Life Indicators in Survivors of Breast Cancer. *Cancer*, 121, 4044–4052. <https://doi.org/10.1002/cncr.29620>
- Pina, M. J. F. de. (2013). *Caracterização histopatológica e diagnóstico molecular das mutações no gene KRAS em pacientes com carcinoma coloretal metastático: Importância para a definição da sensibilidade e especificidade de diferentes técnicas moleculares*.
- Pinto, B. M., Papandonatos, G. D., Goldstein, M. G., Marcus, B. H., & Farrell, N. (2013). Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 22, 54–64. <https://doi.org/10.1002/pon.2047>
- Rodriguez, J. L., Hawkins, N. A., Berkowitz, Z., & Li, C. (2015). Factors Associated with

- Health-Related Quality of Life Among Colorectal Cancer Survivors. *American Journal of Preventive Medicine*, 49(65), 518–527. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.08.007>. Factors
- Roekel, E., Bours, M., Breedveld-Peters, J., Meijer, K., Kant, I., Brandt, P., ... Weijenberg, M. (2015). Light Physical Activity Is Associated with Quality of Life after Colorectal Cancer. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(12), 2493–2503. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000698>
- Roekel, Eline H, Martijn, Bours, J. L., Breedveld-Peters, J. J. L., Paul, Willems, J. B., Meijer, K., Kant, I., ... Weijenberg, M. P. (2016). Modeling how substitution of sedentary behavior with standing or physical activity is associated with health-related quality of life in colorectal cancer survivors. *Cancer Causes & Control*, 27, 513–525. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0725-6>
- Roquete, P. (2016). Cancro colorretal: mortalidade | Hospital da Luz. Retrieved October 22, 2020, from <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/guia-de-saude/dicionario-de-saude/C/49/cancro-colorretal-mais-mortifero>
- Ruiz-Casado, A., Martín-Ruiz, A., Pérez, L. M., Provencio, M., Fiuza-Luces, C., & Lucia, A. (2017). Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends in Cancer*, 3(6), 423–441. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.04.007>
- Russell, L., Gough, K., Drosowsky, A., Schofield, P., Aranda, S., Butow, P. N., ... Jefford, M. (2015). Psychological distress, quality of life, symptoms and unmet needs of colorectal cancer survivors near the end of treatment. *Journal of Cancer Survivorship*, 9(3), 462–470. <https://doi.org/10.1007/s11764-014-0422-y>
- Schlesinger, S., Aleksandrova, K., Abar, L., Vieria, A. R., Vingeliene, S., Polemiti, E., ... Norat, T. (2017, June 1). Adult weight gain and colorectal adenomas-a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, Vol. 28, pp. 1217–1229. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx080>
- Schmid, D., & Leitzmann, M. F. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(7), 1293–1311. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012>
- Schmidt, M. E., Chang-Claude, J., Vrieling, A., Heinz, J., Flesch-Janys, D., & Steindorf, K. (2012). Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: Temporal courses and long-term pattern. *Journal of Cancer Survivorship*, 6(1), 11–19.

<https://doi.org/10.1007/s11764-011-0197-3>

- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., ... Schwartz, A. L. (2010). American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1409–1426. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>
- Seeley, Rod; VanPutte, Cinnamon; Regan, Jennifer; Russo, A. (2014). Seeley's anatomy & physiology, 10th Edition. In *Hospitality and Tourism Educator*.
- Sharif, K., Watad, A., Bragazzi, N. L., Lichtbroun, M., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2018). Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmunity Reviews*, 17(1), 53–72. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.010>
- Shin, H. R., Oh, J. K., Masuyer, E., Curado, M. P., Bouvard, V., Fang, Y. Y., ... Hong, S. T. (2010, March). Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Science*, Vol. 101, pp. 579–585. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01458.x>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Fedewa, S. A., Butterly, L. F., Anderson, J. C., ... Jemal, A. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(3), 145–164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- Silva, F. B. Da, Sousa, A. C. De, & Siqueira, S. C. (2017). *Câncer Colorretal: Promoção, Prevenção E Rastreamento Colorretal Cancer: Promotion, Prevention and Traceability Câncer Colorretal E Tratamento. XIII*.
- Simon, K. (2016). Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
- Sithithaworn, P., Yongvanit, P., Duenngai, K., Kiatsopit, N., & Pairojkul, C. (2014). Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 21(5), 301–308. <https://doi.org/10.1002/jhbp.62>
- Skeie, G., Braaten, T., Olsen, A., Kyrø, C., Tjønneland, A., Nilsson, L. M., ... Lund, E. (2014). Whole grain intake and survival among scandinavian colorectal cancer patients. *Nutrition and Cancer*, 66(1), 6–13. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.847472>
- SNS. (2017, June 19). Tratamento cancro colorretal – SNS. Retrieved October 23, 2020,

- from <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/06/19/tratamento-cancro-colorretal-no-ipo-porto/>
- SNS. (2019, January 9). Incidência de cancro colorretal – SNS. Retrieved October 22, 2020, from <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/01/09/estudo-incidencia-de-cancro-colorretal/>
- Soares-Miranda, L., Abreu, S., Ruiz-Casado, A., & Lucia, A. (2018). Physical activity and nutritional interventions and health-related quality of life in colorectal cancer survivors: a review. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*, 3(4), 95–104. <https://doi.org/10.1080/23809000.2018.1503538>
- Soares-Miranda, L., Abreu, S., Silva, M., Peixoto, A., Ramalho, R., da Silva, P. C., ... Macedo, G. (2017). Cancer Survivor Study (CASUS) on colorectal patients: longitudinal study on physical activity, fitness, nutrition, and its influences on quality of life, disease recurrence, and survival. Rationale and design. *International Journal of Colorectal Disease*, 32(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2671-x>
- Stanford Health Care. (2020). What Causes Cancer? Retrieved March 2, 2021, from <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/cancer/cancer-causes.html>
- Stanghelle, B., Bentzen, H., Giangregorio, L., Pripp, A. H., & Bergland, A. (2018). Effect of a resistance and balance exercise programme for women with osteoporosis and vertebral fracture: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2021-y>
- Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2018). Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Medical Sciences*, 6(31), 1–113. <https://doi.org/10.3390/medsci6020031>
- The Cancer Atlas. (2018). América do Norte | The Cancer Atlas. Retrieved October 22, 2020, from <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/northern-america/>
- Thraen-Borowski, K. M., Trentham-Dietz, A., Edwards, D. F., Koltyn, K. F., & Colbert, L. H. (2013). Dose-response relationships between physical activity, social participation, and health-related quality of life in colorectal cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(3), 369–378. <https://doi.org/10.1007/s11764-013-0277-7>
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108.

<https://doi.org/10.3322/caac.21262>

- Townsend, C. M., Beauchamp, R. D., Evers, B. M., & Mattox, K. L. (2016). Chapter 30. Melanoma and Cutaneous Malignant Neoplasms. In *Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice*.
- Vallance, J. K., Boyle, T., Courneya, K. S., & Lynch, B. M. (2014). Associations of Objectively Assessed Physical Activity and Sedentary Time With Health-Related Quality of Life Among Colon Cancer Survivors. *Cancer*, 120, 2919–2926. <https://doi.org/10.1002/cncr.28779>
- Van Blarigan, E. L., Meyerhardt Erin L Van Blarigan, J. A., San Francisco, fornia, Francisco, S., Meyerhardt, J. A., & Van, E. L. (2015). Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*, 33, 1825–1834. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7799>
- Van Duijnhoven, F. J. B., Botma, A., Winkels, R., Nagengast, F. M., Vasen, H. F. A., & Kampman, E. (2013). Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? *Familial Cancer*, 12(2), 285–293. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9645-8>
- Van Roekel, E H, Duchâteau, · J, Bours, · M J L, Van Delden, · L, Breedveld-Peters, · J J L, Koole, · J L, ... Weijenberg, · M P. (2020). Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. *Quality of Life Research*, 29, 2987–2998. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02566-7>
- Van Waart, H., Stuiver, M. M., Van Harten, W. H., Geleijn, E., Kieffer, J. M., Buffart, L. M., ... Aaronson, N. K. (2015). Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: Results of the PACES randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1918–1927. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1081>
- Vieira, A. R., Abar, L., Chan, D. S. M., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C., ... Norat, T. (2017). Foods and beverages and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*, 28(8), 1788–1802. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx171>
- WHO. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical

- Report Series No. 854. In *Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization*.
- WHO. (2020). Age standardized (World) incidence rates, colorectal cancer, males, all ages. <https://doi.org/10.2-15.2>
- Willis, R. (1953). The Spread of Tumours in the Human Body. *Postgraduate Medical Journal*, 29(329), 160. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2500336/>
- Wiskemann, J., Schommer, K., Jaeger, D., & Scharhag-Rosenberger, F. (2016). Exercise and cancer: Return to work as a firefighter with ostomy after rectal carcinoma-a case report. *Medicine (United States)*, 95(29), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004309>
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2017). Colorectal (bowel) cancer | World Cancer Research Fund International. Retrieved February 3, 2021, from How diet, nutrition and physical activity affect colorectal (bowel) cancer risk website: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer>
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. In *Continuous Update Project Expert Report 2018*. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2014.02.005>
- Young, J. M., Jorgensen, M. L., & Solomon, M. J. (2015). Optimal delivery of colorectal cancer follow-up care: improving patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*, 6, 138. <https://doi.org/10.2147/prom.s49589>
- Zheng, Z., Jemal, A., Han, X., Guy, G. P., Li, C., Davidoff, A. J., ... Yabroff, K. R. (2019). Medical financial hardship among cancer survivors in the United States. *Cancer*, 125(10), 1737–1747. <https://doi.org/10.1002/cncr.31913>

